Aus der Klinik und Poliklinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten (Direktor: Prof. Dr. F. Jung) der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

ÜBER DIE AUFNAHME DES FLUORS AUS FLUORHALTIGER ZAHNPASTA

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Würde eines Doktors der Zahnheilkunde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

PHILIPPE HRISTEV
Zahnarzt
aus Bisser/Bulgarien

1968

Aus der Klinik und Poliklinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten (Direktor: Prof. Dr. F. Jung) der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

ÜBER DIE AUFNAHME DES FLUORS AUS FLUORHALTIGER ZAHNPASTA

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Würde eines Doktors der Zahnheilkunde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

PHILIPPE HRISTEV
Zahnarzt
aus Bisser/Bulgarien

1968

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Prof. Dr. med. et rer. nat. Gerhard Thews

Referent: em-Prof. Dr. Dr. med. dent. M. Herrmann

INHALTSVERZEICHNIS

Einleitung		3
I.	Allgem. Geschichtliches	4
II.	Frühere Veröffentlichungen	6
	1) Lokale Applikation von Fluoriden	9
	2) Innerliche Applikation von Fluoriden	18
	a) Trinkwasserfluoridierung	18
	b) Milchfluoridierung	24
	c) Kochsalz	27
	d) Fluortablettenmedikation	28
III.	Der Wirkungsmechanismus des Fluors	33
	1) Fluorresorption	33
	2) Fluor und gefleckte Zähne	35
	3) Fluor und Knochen	37
	4) Fluorausscheidung	37
IV.	Die Toxizitätsfrage	39
	1) Schwere akute Vergiftungen	44
	2) Lokale Fluorschäden	45
	3) Chronische Fluorschäden	45
V.	Eigene Untersuchungen	47
	1) Versuchsanordnung	48
	2) Die Methode zur Fluorbestimmung in Knochen	53
	3) Versuchsergebnisse	55
	4) Makroskopische Veränderungen	58
	5) Vitamin D - Einfluß auf die Fluorresorption	59
	6) Toxischer Einfluß von Fluoriden	59
	7) Diskussion	60
VI.	Zusammenfassung	64
VII.	Literaturangaben	67
VIII.	Lebenslauf	77

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554813_0042

Einleitung

Mit der Entwicklung der Wissenschaft und Technik in dem letzten Jahrhundert ist der moderne Mensch, besonders in der abendländischen Welt, zu einer Verfeinerung der Nahrung übergegangen. Leider ist es heute Tatsache, daß sich die Zahnkaries zur häufigsten Zivilisationskrankheit entwickelt hat. Das Bestreben der klinischen und experimentellen Medizin in der letzten Zeit geht dahin, einen sicheren Weg zur Kariesprophylaxe zu finden. Es ist heute keine Streitfrage mehr, daß das Fluor eine kariesprophylaktische Wirkung hat.

Die einzige Maßnahme, die sich in größerem Umfange bewährt hat, stellt die Verabreichung von Fluoriden dar. Es gilt heute als erwiesen, daß die Zufuhr von Fluor in Form der Trinkwasserfluoridierung eine erfolgreiche prophylaktische Wirkung hat. Diese Applikationsform trifft jedoch auf mancherlei Widerstände, so daß auch andere Arten der Zufuhr erprobt werden müssen. Neben der Pinselung der Zähne mit konzentrierten Fluorlösungen ist in jüngster Zeit die Zahnpastenfluoridierung in den Vordergrund der Diskussion getreten. Die Ergebnisse dieser letzten Applikationsart sind zum Teil umstritten.

Die Kariesprophylaxe ist vor allem auf zwei aetiologisch wichtige Wege gerichtet:

1. Auf die Verbesserung der Schmelzstruktur und damit ihrer Resistenzsteigerung (endogene Prophylaxe).
2. Auf der Fernhaltung lokal Karies auslösender Noxen, vornehmlich der Kohlenhydrate und Bakterienplaques (exogene Prophylaxe).

Welcher von beiden der sicherere Weg ist, ist noch nicht geklärt. Auf jeden Fall müssen wir uns darüber klar sein, daß die Zuführung des Spurenelementes Fluor nur ein Baustein der erforderlichen komplexen

Kariesprophylaxe sein kann.

Aus diesem Grunde versuchten wir mit unserer tierexperimentellen Studie einen kleinen Beitrag zu der Klärung des Problems "Kariesprophylaxe" zu erbringen.

I. Allgemein Geschichtliches

Fluor ist ein in der Natur stark verbreitetes Element. Es steht in der Häufigkeit seines Vorkommens unter den heute über hundert bekannten Elementen an siebzehnter Stelle. Es wurde 1801 von MORICCHINI, D. erstmals im Zahnschmelz gefunden. 1802 beschrieb MOROZZO, C.L. einen fossilen Elefantenzahn, in dem zwei Jahre später (mittels Glasätzung und Füllung mit Kalzium) Fluor nachgewiesen wurde. MORICCHINI, D. und GAY-LUSSAC nahmen an (1805), daß das Fluor zusammen mit Nahrungsmitteln aufgenommen werde und über den Blutweg in Knochen und Zähne gelange, und daß es durch den Urin wieder ausgeschieden werde. Im Jahre 1810 konnte es GAY-LUSSAC rein darstellen. BERZELIUS, J. (1822) glaubte, daß das Wasser auch einen Fluorgehalt besitzt und durch das Trinken Fluor ins Blut, in die Zähne und in die Knochen gelangt und im Urin wieder nachgewiesen werden könne. Er analysierte das Wasser einer Quelle in der Nähe von Karlsbad und fand darin 5,31 mg F/l in der Form von Kalziumfluorid. WILL und FRESENIUS (1844) fanden Fluor in Gerste französischer Herkunft. FICINIUS (1847) behauptet, daß der Zahnschmelz mehr Kalziumfluorid enthalte als das Dentin und folgerte daraus, daß das in den Zähnen und in den Knochen enthaltene Fluor durch pflanzliche Ernährung zugeführt werde.
FREMY (1855) fand ebenfalls SiF_4 in frischen Knochen, in frischem Knochenmehl und in der Knochenasche.

ERHARDT (1874) weist auf die Eigenschaft des Fluors hin, dem Schmelz der Zähne Härte und Dauer zu verleihen. KÜHNS (1888) spricht von einer Krankheitserscheinung an den Zähnen, die wahrscheinlich mit der heutigen Dentalfluorose identisch ist. SCHULZ, (1889) beobachtete bei akuten Fluorvergiftungen eine Lähmung des Nervensystems, die im Zentralnervensystem begann, die Nervenendplatten ergriff und auf die Nervenfasern überging. TAPPENHEIMER/BRANDL (1891) stellten fest, daß die Haupteinwirkung des Fluors am Knochen stattfand. Sie fanden kristallinische Ablagerungen in den Havers'schen Kanälen bei fluorvergifteten Tieren, die sie für Kalziumfluorid hielten. GRICHTON/BROWNE, J. (1892) glaubten, daß der durch den Wegfall der Kleie bei der Weißmehlherstellung entstandene Fluorverlust für die Zunahme der Zahnkaries verantwortlich war. MICHEL (1897) unterstützte die These, daß der Fluorgehalt eines Zahnes sein Verhalten der Karies gegenüber beeinflusse auf Grund der antienzymatischen und bakteriziden Wirkung des Fluors. Daraus folgerte man, daß ein kariöser Zahn weniger Fluor enthält als ein gesunder. CIGRAND (1904) überprüfte die These von CHRICHTON/BROWNE und kam zur gleichen Überzeugung.

Fluor wurde als Kariesschutzmittel zum erstenmal im Jahre 1865 in England und 1870 in Deutschland empfohlen - und dennoch wissen wir noch sehr wenig über seine Wirkungsart und vor allem über seine Toxizität.

II. Frühere Veröffentlichungen

Die ersten Beschreibungen erschienen, nachdem der Praktiker McKAY, F.S. (1908) in der El Paso County Dental Association in USA den ersten Patienten mit gefleckten Schmelz einer medizinischen Vereinigung vorstellte. Er hatte damals große Mühe, die Wissenschaft für dieses Problem zu interessieren. 1916 äußerte er anläßlich seiner Untersuchungen in Colorado Springs, und in einigen Gebieten von Arizona den Verdacht, daß die Ursache dieser Schmelzveränderungen im Trinkwasser liegen könnten.

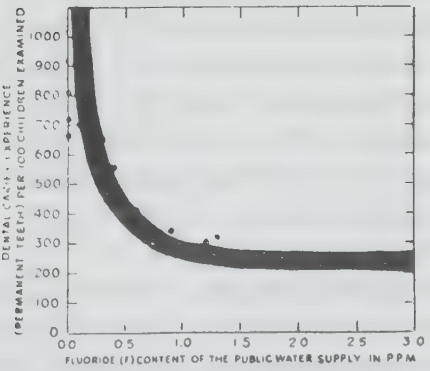
Nach BLACK, G. V. (1916) ist Fluor die Ursache für Strukturveränderungen der Zahnhartgewebe. Er behauptet, daß überall in USA und anderen Ländern, wo sich über 1 mg/l im Trinkwasser befindet - in endemischen Gebieten also - der gefleckte Schmelz auftritt. Dieses Phänomen der Schmelzfleckung sieht er als Verkalkungsstörung auf Grund einer toxischen Wirkung dieses Elementes. Neben diesen Wirkungsstörungen des Fluors hat man bald erkannt, daß in den Gebieten endemischer Fluorose die Kariesanfälligkeit geringer war als in anderen Gebieten. 1926 stellte McKAY, F.S. die Hypothese auf, daß das Fluor im Trinkwasser bei der Entstehung dieser Schmelzveränderungen eine Rolle spielt. CHURCHILL, H. V. (1931) gelang es nachzuweisen, daß das Element Fluor im Trinkwasser die Ursache des gefleckten Schmelzes und der damit einhergehenden Kariesresistenz ist. SMITH, M. C. (1931) gelang es, im Tierversuch solche Veränderungen zu erzeugen.
DEAN, H. T. (1931) beschrieb auf Grund seiner sorgfältigen Untersuchungen in Colorado Springs, Monmouth, Galesburg und Pueblo die zunehmende Häufigkeit der Dentalfluorose beim Anstieg des Fluorgehaltes im Trinkwasser über 1 ppm hinaus. Während in Pueblo mit einem Gehalt von 0,57 ppm F nur bei 2,4 % der Bevölkerung

Veränderungen des Schmelzes vorkamen, war in Coldorado-Springs mit einem Gehalt von 2,5 ppm Fluor bei 67,1 % Dentalfluorose nachweisbar. Dann folgten die Untersuchungen von Mc KAY, F. S. (1931) aus Bauxite. Nachdem dort im Jahre 1909 eine neue fluorreiche Naturquelle als Trinkwasserversorgung eingerichtet worden war, wiesen bis zu 100 % aller danach geborenen Kinder Dentalfluorose auf. Diejenigen Kinder, die erst nach dem zweiten, dritten oder vierten Lebensjahr nach Bauxite gekommen waren, zeigten aber diese Schmelzveränderungen nur zu 76,5 % bzw. 38,5 %. REED, J. (1932) und später ERAUSQUIN, R. (1934) bestätigten folgende Strukturveränderungen nach Fluoraufnahmen aus dem Trinkwasser.

"Von 6 - 14 mg pro l Wasser zeigen die Zähne starke Flecken
von 3 - 6 mg pro l Wasser zeigen die Zähne mittlere Flecken
von 2 - 3 mg pro l Wasser zeigen die Zähne variiert starke Flecken
von 1 - 2 mg pro l Wasser zeigen die Zähne ausnahmsweise Flecken."

DEAN, H. T. (1936) gelang es, durch großangelegte endemiologische Untersuchungen den zweckmäßigsten Fluorgehalt des Trinkwassers zu bestimmen, bei welchem ein Optimum an Kariesresistenz erreicht wird, ohne jegliche schädigende Folgen weder im Schmelz der Zähne, noch in anderen Teilen des menschlichen Körpers hervorzurufen.

Abb.: 1 Kariesfrequenz und Fluorgehalt des Trinkwassers (nach DEAN)



Fluorgehalt des Trinkwassers in mg/l
Anzahl kariöser, fehlender, gefüllter Zähne (DMF) pro 100 untersuchter Kinder

Seine sog. "21 Städte-Untersuchung", die er mit E. EIVOVE und F. A. ARNOLD, dem jetzigen Direktor der US-National Institute of Dental Research in Bethesda durchführte, erlangte Weltberühmtheit. Sie bildet noch heute die Grundlage jeder kollektiven Kariesprophylaxe mit Fluor. (Ausführlicher Bericht über Trinkwasserfluoridierung folgt auf Seite 18.

SCHRÖDER, H. E. (1938) und HARNDT, E. (1940) stellten fest, daß bei Untersuchungen am Hundegebiß aus fluorhaltigen Zahnpasten nicht die gesamte Fluormenge von den Zähnen resorbiert wird, sondern daß ein Teil in den Organismus gelangt und toxische Wirkungen auslöst. Nach DISCH wäre die Resorption einer kleinen Menge durch die Mundschleimhaut ohne toxische Gefahr möglich.

EICHLER, O. (1942) fand an chronisch fluorvergifteten Ratten tiefgreifende Veränderungen am Paradentium.

1. Lokale Applikation von Fluoriden

ARMSTRONG, W. D. und BREKHAUS, P. J. (1938) fanden zwischen dem Fluorgehalt des Schmelzes und des Dentins gesunder und kariöser Zähne einen erheblichen Unterschied. MILLER, B. F. (zit. n. ADLER 1950) wies in Tierversuchen nach, daß die lokale Fluorapplikation (Zahnschutzhärtung, Fluorpinselung, topical application) eine gewisse Karieshemmung erzielte. Er konnte im Laboratoriumsversuch zeigen, daß fertig gebildeter Schmelz Fluor aus einer Fluoridlösung aufnehmen kann, und daß die Säurelöslichkeit des durch Fluor angereicherten Schmelzes eine wesentliche Verringerung erfährt. Der nächstliegende Gedanke war demzufolge, diese lokale Fluorapplikation dem Patienten selbst zu überlassen und das Fluorid dem täglichen Zahnreinigungsmittel beizufügen.

CHEYNE, V. D. und BIBBY, G. B. (1942) empfehlen als erste unabhängig voneinander die lokale Fluorpinselung mit einer Natriumfluorlösung auf den durchgebrochenen Zahn. CHEYNE, V. D. benutzte dazu eine 0,05 % Kaliumfluoridlösung an 29 Kindern. Vor der Anwendung erfolgte eine gründliche Reinigung und Entfernung aller Beläge mit einem Bimsstein-Peroxyd-Gemisch, gefolgt von einer exakten Politur. Bei den Behandelten traten nur 3,09 neue kariöse Herde pro Person auf, gegenüber 6,04 neuen Läsionen bei der unbehandelten Kontrollgruppe. BIBBY, G. B. behandelte bei 90 Kindern je einen Mundquadranten mit einer 0,1%igen NaF-Lösung dreimal jährlich nach vorhergegangener Prophylaxe, wie die gründliche Reinigung im amerikanischen Sprachgebiet genannt wird. Die Reduktion der neuen kariösen Herde war im Molarengebiet am größten. BIBBY, G. B. und KHENKENBERG, E. (1948) et al. konnten an 139 Studenten im Alter

von 18 bis 40 Jahren mit einer 1,0%igen NaF-Lösung während einer Periode von 14 Monaten eine Verminderung von 56,6% erreichen. KNUTSON, J. W. und ARMSTRONG, D. (1943 - 1947) haben im Rahmen der Untersuchungen des Public Health Service bei 337 Kindern im Alter von 6 bis 14 Jahren nach gründlicher Reinigung und Politur mit einer 2%igen NaF-Lösung Untersuchungen durchgeführt. Es wurde generell nur die linke Hälfte des Gebisses oben und unten behandelt. In den behandelten Kieferhälften erkrankten 40 % weniger Zähne als in den Kontrollhälften, wobei die Differenz im Oberkiefer größer war als im Unterkiefer.

GALAGAN, D. J. und KNUTSON, J. W. (1948) haben die gleichen Versuche nach vorangehender Prophylaxe noch einmal wiederholt und haben wiederum bei 4 bis 6 maliger Anwendung eine Reduktion von 40 % gefunden wie bei ihrem ersten Versuch. Die Anwendung von Bleifluorid hat sich nach BIBBY, G. B. (1947) nicht bewährt, obwohl sich dasselbe bei den Laboratoriumsversuchen den Na-Fluoriden hoch überlegen zeigte.

Zur oberflächlichen Applikation werden (meist Na F 2 %) konzentrierte Fluoridlösungen verwendet. Sie wirken im Sinne einer "Zahnschutzhärtung" durch Bildung einer Calciumfluoridschicht, die in Säuren sehr schwach löslich ist. Nach KNAPPWOST, A. (1952) ist als Voraussetzung für die Wirksamkeit zuerst eine gründliche Reinigung der Zahnoberfläche durch Bürsten mit Bimssteinpulver zur Schaffung von Retentionsstellen für den CaF_2-Niederschlag auf der Schmelzoberfläche notwendig. Beobachtungen haben bestätigt, daß nicht nur mangelnde Haftfähigkeit des CaF_2-Niederschlages ein Nachteil ist, sondern auch die Erfolgszahl bisher einen Grenzwert von 40 % Kariesreduktion nicht überschritten hat.

Neben Natrium- und Zinnfluorid, von denen seit langem günstige Resultate vorliegen, wurden z. B. auch folgende Lösungen verwendet: Natriummonofluorophosphat, Kaliumfluorid, Natriumfluorazetat, Magnesiumsilicofluorid, Zirkoniumfluorid, Leucinhydrofluorid, Aminfluorid. Alle diese Verbindungen ergaben, allerdings unterschiedlich gute, positive Resultate. Neben dem jahrzehntelang bewährten Natriumfluorid und dem von MUHLER empfohlenen Zinnfluorid werden die besten Ergebnisse mit dem von MÜHLEMANN befürworteten Aminfluorid erzielt. Letzteres zeichnet sich, nach den Arbeiten aus der Zürcher Kariesforschungs-Station zu schließen, durch eine besondere gute Affinität zum Schmelz aus, während das Zinnfluorid seine gute Wirkung der Bildung von schwerlöslichem Zinnphosphat, (nach BÜTTNER) und hydriertem Zinnoxyd (nach D. SCOTT) verdanken soll.

Nach THOLUCK (1967) "Mundspülung mit zweiprozentiger Natriumfluoridlösung: In Göteborg ergab eine bei 3.500 Schulkindern vierzehntäglich durchgeführte Mundspülung eine sichtbare Reduktion des Karies. Die Zahl der notwendigen Füllungen sank von 4,7 im Schuljahr 1960 über 3,3 (1962) auf 2,9 beim Versuchsabschluß Anfang 1964. Eine Nachprüfung durch unsere Jugendzahnärzte ist erwünscht und verhältnismäßig einfach durchführbar".

Eine andere Art zur lokalen Applikation sind:

Fluorhaltige Zahnpasten.

Nach KNAPPWOST, A. (1952): "Der Mechanismus der Fluordierung des Zahnschmelzes durch solche Zahnpasten ist nicht der gleiche wie durch einfache Natriumfluoridlösungen. Es findet im wesentlichen eine direkte Fluoridierung des Schmelzes statt. Es ist also im Gegensatz zu den bisherigen Annahmen in der Literatur

möglich, Fluorzahnpasten mit wirksamen Fluorkonzentrationen und sogar auf $CaCO_3$-Basis, das als Schutz- und Entgiftungs-Substanz wirkt, herzustellen."

Außerdem ist die Meinung vertretbar, daß die gebräuchlichen Putzmittel in den Zahnpasten, zusammen mit der Metalltube auch der Grund sind, warum es seine Schwierigkeit hat, Zahnpasten mit bleibender Fluoridierung herzustellen. Die wirksamen Fluorionen werden durch diese Materialien inaktiviert - die Paste altert - und wird schon nach wenigen Wochen oder Monaten in Bezug auf Fluor wirkungslos.

Besonderes Interesse verdienen die Aminfluride, die zum Teil in ihrer schmelzlöslichkeitsreduzierenden Wirkung dem Zinnfluorid überlegen sind und sowohl netzende wie auch antibakterielle Eigenschaften besitzen.

Über die kariesprophylaktische Wirkung lokal applizierter Aminfluoride im Tierversuch wurden am Kariesforschungsinstitut an der Universität in Mainz, kurzfristige Tierexperimente von RIETHE, P. (1967) durchgeführt. Er hat 6 Gruppen, mit je 20 Osborne-Mendel-Ratten getestet.

"Aminfluoridhaltiger Gelee, -Zahnpaste, -Lösung, -Zahnpaste und Lösung kombinierter Anwendung und eine Placebo wurden mit einem weichen Pinsel auf die Maloren jeder Unterkieferhälfte aufgetragen. Die in dem Laboratoriumsversuch verabreichte Diät (STEPHAN 580) und destilliertes Wasser wurden ad libitum gegeben.

Beim Vergleich der Läsionsgrade zeigte sich eine karieshemmende Wirkung bei allen aminfluoridhaltigen Applikationsformen. Die Verabreichung von Lösung und Zahnpaste ergab erwartungsgemäß den größten Hemmeffekt, während die Zahnpaste allein, sowie Lösung

und Gelee eine schwächere Hemmwirkung gegenüber Placebo und einer Kontrollgruppe erkennen ließen.

Zur mathematisch statistischen Sicherung wurde der Rangtest nach WILCOXON für unverbundene Stichproben (Irrtumswahrscheinlichkeit P= 1 %) herangezogen."

Ein anderer Versuch von RIETHE, P. (1967) über lokale Applikation von Aminfluoriden an Molaren der weißen Ratten wurde in kurzfristigem Tierversuch geprüft, er führt aus:
"120 Osborne-Mendel-Ratten wurden im Alter von 21 Tagen nach Zufall auf vier Versuchsgruppen, eine Placebo- und eine Kontrollgruppe zu je 20 Tieren verteilt. Zur Anwendung gelangten vier verschiedene Applikationsformen von Aminfluorid." Aminfluoridgelee (1,12 % reagibles F), Aminfluoridlösung (1,0 % reagibles F), Aminfluoridpaste und Touchierungslösung (1,125 % reagibles F).

"Die Gruppen erhielten die kariogene Kosten "Stephan 580" und Aqua dest. ad Libitum, jeweils 2 Stunden nach der Applikation. Am 21.ten Versuchstag wurden die Tiere getötet."

Die Ergebnisse zeigten, daß der Unterschied der F-Werte statistisch signifikant war. Der Fluorgehalt der Kontrollzähne war 175 ppm, der Placebogruppe 508 ppm, des Aminfluoridgelees 2719 ppm, der Aminfluoridlösung 2322 ppm, der Aminfluoridpaste 2336 ppm und der Touchierlösung 2336 ppm.

"Die Höhe dieser F-Werte erklärt sich aus den in hohen Konzentrationen vorliegenden Fluoriden der verwendeten Präparate, während die schwachkonzentrierte Aminfluoridpaste (0,125 % reagibles F) einen mittleren Fluorspiegel von 1661 ppm erreichte. Die Fluoranreicherung des Schmelzes der oberen Molaren läßt sich durch allmählich erfolgende Abgabe von Fluorionen aus dem Fluorreservoir der Schmelzoberfläche der Unterkiefermolaren indirekt und oder

durch Fluorionenabgabe bei der Lokalfluoridierung der Unterkiefermoralen über den Speichel direkt erklären. Die Untersuchung stellt fest, daß sich unter den Bedingungen der täglich durchgeführten Lokalapplikation verschiedener Aminfluoride an dem auch mit dem Speichel überzogenen, nicht speziell vorgereinigten und unbehandelten Schmelz, Aminfluoride anzureichern vermögen. Hierbei spielten die hohe physikalische Affinität dieser Fluoride sowie auch deren Neigung zur Bildung relativ stabiler, fluorreicher Schmelzschichten eine wesentliche Rolle."

Damit hat RIETHE frühere tierexperimentelle Untersuchungen von KÖNIG und Mitarbeiter über Karieshemmwirkung lokalapplizierter Aminfluoride im Tierversuch, erneut bestätigt.

Nach diesen aufschlußreichen tierexperimentellen Untersuchungen RIETHE'S seien hier noch folgende klinische Untersuchungen, die in letzter Zeit vorgenommen wurden, zu erwähnen:

Im Jahre 1965 wurden am Kariesforschungsinstitut an der Universität in Mainz 2 Versuche mit gleichen Zahnpasten, an Jugendlichen und an Erwachsenen, durchgeführt. Bei diesen 1 1/2 jährigen klinischen Untersuchungen FROST, K. (1965) mit einer natrium- und zinnfluoridhaltigen Zahnpasta an 199 Versuchspersonen und 191 Kontrollpersonen; 18 - 24jährigen Polizeibeamten, die unter den gleichen Lebensbedingungen standen, gleiche Umgebung (Kaserne), gleiche Ernährung (Gemeinschaftsverpflegung) sowie fast gleiche körperliche Belastung hatten, zeigten die Ergebnisse, daß die geprüfte fluoridierte Zahnpasta eine statistisch gesicherte Kariesreduktion nicht herbeiführen konnte. Die eben erwähnte Zahnpasta setzte sich zusammen aus 0,4 % SnF_2 und 0,4 % NaF, der Fluoranteil dieser Paste betrug 2785 ppmF, die Putzkörper bestanden aus Calciumpyrophosphat sowie Arosil.

Ein Jahr nach der Erstuntersuchung erfolgte die 1. Nachuntersuchung, ein halbes Jahr darauf die Letztuntersuchung. Aufgabe war, über die Erhebung der kariösen Schädigungen in beiden Gruppen einen Vergleich des Kariesbefalles und Kariesanstieges in beiden Beobachtungsreihen zu ermöglichen. Die kariösen Läsionen jedes einzelnen Probanden wurden nach dem DMF-System festgestellt und aufgegliedert. Unter Zugrundelegung der kariösen Läsion als Einheit wurden die während der Beobachtungszeit vorgenommenen Befunderhebungen statistisch ausgewertet.

Der Vergleich des durchschnittlichen Kariesbefalles beider Probandengruppen ergab aber, sowohl bei der 1. Nachuntersuchung wie bei der Letztuntersuchung eine im statistischen Sinne auffällige Differenz. Diese im statistischen Sinne nur "auffälligen" Unterschiede erlauben keine Rückschlüsse auf die kariesprophylaktische Wirksamkeit fluorhaltiger Zahnpasten in der hier besprochenen Zusammensetzung.

Der gleiche Versuch wurde von SMOLLICH, H. (1964) an Jugendlichen vorgenommen. Als Versuchspersonen wurden 379 Kinder eines Mädchengymnasiums geprüft. 189 Kinder bildeten die Versuchsgruppe und erhielten für ihre Zahnpflege eine fluorhaltige Zahnpasta, die 2785 ppm Fluor enthielt (0,4 g% NaF und 0,4 g% SnF_2). Die Kontrollgruppe, deren Zahnpasta kein Fluor zugesetzt wurde, bestand aus 190 Kindern. Sowohl die Zahnpasta der Versuchsgruppe als auch die der Kontrollgruppe hatten Calciumpyrophosphat als Putzkörper. Die Vergleichbarkeit der beiden Gruppen war durch etwa gleiche Bedingungen gegeben. Nach einer Versuchsdauer von 23 Monaten ließ sich auf Grund der Ergebnisse bei der Versuchs- und Kontrollgruppe kein statistischer Unterschied in DMFT (Decayed, Missing, Filled Teeth) nachweisen, d.h. die fluorhaltige Zahnpasta im vorliegenden Versuch war nicht imstande, unter normalen Kautelen eine Kariesreduktion herbeizuführen. Wie KÖNIG, K.G. (1966) aus der Züricher Kariesforschungs-

station von einem Zanhpastenversuch mit Aminfluoriden durch lokale Anwendung an Osborne-Mendel-Ratten berichtet, konnte eine Hemmung des Kariesbefalles mit Sicherheit festgestellt werden.

"Die Anwendung von Zahnpasten, die Fluor in reagibler Form in Konzentrationen um 1000 ppm enthalten, scheinen durch den häufigen Gebrauch wirksamer den Schmelz mit Fluor anreichern und von der Schmelzoberfläche in Lösung gegangene Ionen ersetzen zu können als lokale Applikationen von Fluorlösungen in großen Zeitabständen (Jenkins 1961 c)."

Die Untersuchungen von MÜHLEMANN, H.R. zit. n. KÖNIG, K.G. (1966), Zürich, über organisch gebundene Fluoride in vitro zeigten schmelzlöslichkeitshemmende Eigenschaften. Die besten Ergebnisse wurden mit Fluoriden von Mono- und Diaminen der Kohlenwasserstoffe mit 14 bis 18 C-Atomen erzielt. Es wurden auch bemerkenswerte Ergebnisse in tierexperimentellen Untersuchungen festgestellt, bei denen eine oberflächliche tägliche Applikation der organischen Fluoride als Zahnpastenbestandteil durchgeführt wurde. Die klinischen Untersuchungen mit amin-fluoridhaltigen Zahnpasten nach 5-jähriger Dauer zeigten einen Karieshemmeffekt schon nach 18 monatiger und 3-jähriger Anwendung. Wie MARTHALER, T.M. zit. n. KÖNIG (1966) darüber berichtet, war die Anzahl neuer DMF-Flächen in der Fluorgruppe mit 142 Kindern um 26 bis 32 % niedriger als in der Kontrollgruppe mit 115 Kindern.

Hier wären noch die letzten klinischen Untersuchungen, über die THOLUCK (1967) berichtet, aufzuführen:

"Klinische Versuche mit einer Fluorzahnpasta. Bei einem fast vierjährigen Versuch an Knaben in den drei Waisenhäusern Meudon, Thiasis und Lex Vaux, die täglich nach dem Frühstück und vor dem

Schlafengehen ihr Gebiß mit Fluorzahnpasten putzten, haben Professor D. A.J. HELD vom Institut für Zahnmedizin an der Universität Genf und sein Mitarbeiter SPIRGI die stärkste Karieshemmung durch ein Zahnpasta festgestellt, die je Gramm 0,2 mg Natriumfluorid und 0,8 mg Zinnfluorid enthielt. Die Wirkung war nach Dr. VOUGNAT von der Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Genf signifikant, die Einzelheiten können nachgelesen werden (DDZ 9/1966).
Auch HELD hat die bekannte Schwierigkeit langfristiger Versuche, den Schwund, nicht vermeiden können.
Den 203 Versuchs- und 209 Vergleichskindern zu Beginn stehen bei Abschluß nur 54 Versuchs- und 54 Vergleichskinder gegenüber."
Tholuck fährt fort:

"Prof. Dr. MARTHALER, dessen Versuche die gleiche Beachtung verdienen wie die von HELD/SPIRGI, ist zu einem etwas anderen Ergebnis mit Untersuchungsreihen gekommen, die uns jedoch nicht bekannt geworden sind. Als Ursache für diesen Unterschied wird eine andere Zusammensetzung der Paste und eine geringere Kontrolle des Putzens genannt. Ich glaube jedoch, daß der Unterschied der verschiedenen Altersschichten bedeutungsvoller ist. Aus der millionenfachen Erfahrung in der Jugendzahnpflege wissen wir, daß eine Aussage über den Kariesbefall nur dann signifikant ist, wenn es sich bei den verglichenen Kreisen um völlig gleichaltrige Personen ähnlicher sozialer Schichten handelt."

2. Innerliche Applikation von Fluoriden.

a) Trinkwasserfluoridierung

COX, G.J. (1949) machte bereits den Vorschlag, die Natur nachzuahmen und dem Trinkwasser, dort wo es zu wenig Fluor enthält, die nötige minimale Menge beizufügen. 1941 betrachtete man in den Vereinigten Staaten die Studien über Fluor und seine Wirkung als so weit forgeschritten und abgeschlossen, daß an die sich daraus ergebende Konsequenz, die Trinkwasserfluoridierung, herangetreten werden konnte. Nach Überwindung vieler Widerstände psychologischer, juristischer und technischer Art konnte im Jahre 1945 mit der Aufbereitung des Trinkwassers mit Fluor begonnen werden. Einige Städte wurden mit fluoridiertem Trinkwasser versorgt. Eine Natriumfluoridlösung wurde durch eine bestimmte Vorrichtung in das Trinkwasser geleitet, so daß genau feststeht, wieviel dieser Lösung in einer gewissen Zeit in eine bestimmte Menge Wasser einströmt.
Man ging dabei von der Prognose aus, daß das Optimum bei 1 ppm F pro Person/Tag liegt, und daß die Karieshäufigkeit um 40 - 60 % vermindert werde. Alle diese Städte standen zehn Jahre lang unter strenger wissenschaftlicher Kontrolle. Die Beobachtungen und Resultate wurden von einem Stab von Wissenschaftlern periodisch untersucht und veröffentlicht. Wie aus den Vorstadien und Voruntersuchungen zu erwarten war, meldeten alle Stationen laufend außerordentlich günstige Resultate, immer mit Gegenüberstellungen zu einer Vergleichsstadt mit gleichen Lebensbedingungen und gleichen Verhältnissen, aber mit zu niedrigem Fluorgehalt des Wassers.

Die Untersuchungen erfolgten mit Spiegel und Sonde, und ab 1949 wurden parallel dazu auch Röntgenkontrollen durchgeführt. Zur Auswertung wurde in der Regel ein Statistiker hinzugezogen. Aus diesen

und weiteren Beobachtungen wurde geschlossen, daß bei sinkendem Fluorgehalt eine steigende Kariesfrequenz zu verzeichnen ist. DEAN, H.T. meint ganz entschieden, daß in nicht zu weiter Zukunft die Zahnkaries mit Hilfe der öffentlichen Wasserfluoridierung unter breiteste Kontrolle gebracht werden kann. Er weist unter anderem darauf hin, daß die Fluoridierung des Trinkwassers die Reduktion der Karies an den Frontzähnen besonders beeinflußt, augenscheinlich durch die günstige Kontaktwirkung dieser Zähne mit dem Wasser im Vergleich zu den hinteren Zähnen. Nur in seltenen Fällen wurden Schmelzflecken konstatiert, und zwar nur in sehr milder Form, die aber weniger störend wirkten als Silikatfüllungen.

Tabelle 1

Zusammenfassung aller bis heute bekannten Ergebnisse von Trinkwasserfluoridierungsstationen soweit sie erfaßbar waren.
(Nach S c h m i d t 1959): (Zit. n. AFFOLTER, A.)

Ort	Jahr	Anzahl Kinder	Alter	Kariesreduktion nach Jahr	Zähne	in %	Zusatz
Yamashira	1952	1108	3-4	5		ca. 50	0, 6 ppm
Norrköping	1953	3500	6-15	4	8-10 Schn. Z. Ges.	30, 6 62, 1 40, 2	Kieselfluornatrium 1, 0-1, 2
Trelleborg		747	13-40 Mon.		Mo. O.K. Schn. Z. U.K. Schn. Z.	36 41 44	0, 9
			41-52 Mon.		Mo. O.K. Schn. Z. U.K. Schn. Z.	52 52 68	
Kassel Wilhelmsh.	1952	308	9-12	4		30	NaF 1, 0 ppm
Tiel	1953		11-15	Versuch dauert 15 Jahre			NaF. 1, 1
Assesse	1956	7144		Versuch dauert 8 Jahre			NaF. 0, 9
Anglesey	1956	1955 Kilmarnock, 1957 Watford, 1957 Andover, 1957 Ayrshire, 1958 abgebrochen					
Chemnitz	1959	45000	4-18	Beginnt Herbst 1959			$Na_2 SiF_6$ 1, 0 ppm
Norway	1952		7 8 9	5		80 71 32	$Na_2 SiF_6$ 1, 0 ppm

(Fortsetzung von Tab. 1, S. 20)

Ort	Jahr	Anzahl Kinder	Alter	Kariesreduktion nach Jahr	Zähne	in %	Zusatz
Grand Rapids	1945	19680	4-16	11	Mi.Z. bl.Z.	54,0 65-60	NaF 0,9-1,1
Evanston	1947	1991	6-8 6 7 8 6 7 8	8 1/2	bl.Z. Mi.Z.	64,11 85,96 73,32 54,37 35,9 26,37 18,46	 NaF. 1,0 ppm
Newburgh	1945	1638	6-9 10-16	10	bl.Z. 1.Mol. 2.Mol.	58 52,41 53 51	 NaF. 1,0-1,2 ppm
Sheboygan	1946		9-10 12-14	6	 Mi.Z.	35,3 29,9 61,4	
Marshall			6-8	2 1/2		23	
Lewiston			6 5 4	3		25 35 58	
Rochester City	1951	1600	8-10	5		30	
Delaware	1950	347	6-10	5	bl.Z.	32,1	
Phila-delphia	1954	17617	6	4	 Extr.	50 43	
Brantford	1945	2500	6-8 9-11 12-14	10		69 44 36	 1,0 -1,2 ppm

(Fortsetzung von Tab. 1, S. 21)

Ort	Jahr	Anzahl Kinder	Alter	Kariesreduktion nach Jahr	Zähne	in %	Zusatz
Baixo-Guandu	1953	921	7 8 9 10 11	3		21,1 28,2 20,4 39,1 26,2	Natrium-silico-fluorid 0,8 ppm
Hastings	1954	1869	6 7-8	3		42 39-18	Na_2SiF_6 1,0 ppm
Gurardet	1954	4000	6-11	3		41,56	

SCHMIDT, H.J. (1959) glaubt, "eine Fluorprophylaxe mit 1 mg Fluor hat nach zehnjähriger Beobachtungszeit in Amerika keine gesundheitlichen Schädigungen verursacht. "

Die Kariesreduktion von 40 % bis 60 % durch Trinkwasserfluoridierung ist überzeugend, da diese Methode von höchsten staatlichen Institutionen und den besten wissenschaftlichen Autoritäten kontrolliert wurde. Die Trinkwasserfluoridierung ist auch keineswegs ein Massenexperiment. Sie ist eher als medizinisch-zahnärztliche Gruppenwirksamkeit zu verzeichnen, die mit maximaler Wirksamkeit in äußerlich einfachster Form und Ungefährlichkeit zur Anwendung kommt.

Weitere Ergebnisse nach LEATHERMAN, G.H. und ELLIS, J. (1964) über die Fluoridierungsmaßnahmen in der ganzen Welt (Stand 1963) für folgende Länder bzw. Städte:

Neuseeland	Resultat nach 6 Jahren bei Kindern
Stadt Hastings	von 6 bis 8 Jahren
	Kariesreduktion: bei 6 jährigen 74 % bei 7 jährigen 69 % bei 8 jährigen 46 %
USA	Resultat nach 9 Jahren bei Kindern
Pittsburg	von 6 bis 14 Jahren
	Kariesreduktion: 69, 9 %
Cleveland	Resultat nach 10 Jahren
	Kariesreduktion: 69 %
New Britain	Resultat nach 10 Jahren bei Kindern
	von 6 bis 16 Jahren
	Kariesreduktion: bei 6 jährigen 64 % bei 12 jährigen 53 % bei 16 jährigen 40 %
Philadelphia	Resultat nach 7 Jahren bei Schulkindern
	Kariesreduktion: um 2/3 bei 6 jährigen 47 % völlig kariesfrei
Easton	Resultat nach 10 Jahren
	Kariesreduktion: 54 %
Norway	Resultat nach 10 Jahren bei Kindern von 6 bis 14 Jahren
	Kariesreduktion: 55 %

HERRMANN, M. fordert die Trinkwasserfluoridierung in der Bundesrepublik, er schreibt 1966: " Es ist vor allen Dingen zu fordern, daß auch bei uns in Deutschland mit der Trinkwasserfluoridierung begonnen wird, denn Trinkwasser, das ungefähr 1 mg Fluorsalz pro Liter enthält, sichert eine deutliche Kariesreduktion. Die Schutzwirkung ist dann am größten, wenn das fluoridierte Wasser während des ganzen Lebens konsumiert wird. Man kennt keine Tatsache, die gestatten würde, anzunehmen, daß ein die erwähnte Fluormenge enthaltenes Wasser dem allgemeinen Gesundheitszustand abträglich wäre. Handelt es sich doch bei der Trinkwasserfluoridierung nicht um eine Anreicherung des Trinkwassers mit Medikamenten, sondern um die Zurückführung unseres Trinkwassers auf eine natürliche, dem Meereswasser ähnliche Zusammensetzung."

b) Milchfluoridierung

Eine andere Art der Kariesprophylaxe mit Fluor wurde vor allem in der Schweiz durch ZIEGLER, F. (1953) vorgeschlagen. Er will die Milch als Vehikel für das Fluor benutzen. Gestützt auf seine Untersuchungen bei 150 Familien und in Heimen kommt er zur Auffassung, daß vor allem Frauen und Kinder regelmäßig Milch trinken. Er behauptet, daß der Milchkonsum beim Einzelnen ziemlich konstant bleibe und relativ geringe individuelle Schwankungen zeige. Demnach führe eine Fluorzugabe zur Milch bei Frauen und Kindern automatisch zur gewünschten zusätzlichen Fluoraufnahme.

Er wählt die Milch als Träger der Fluorzugabe, da ja jede Milchart an sich schon einen natürlichen Fluorgehalt aufweist und somit eine Art Parallelfall zum Trinkwasser darstelle. Bei ständiger optimaler Fluorversorgung 1,5 mg täglich der Mutter ist der Fluorgehalt der Frauenmilch ungefähr gleich groß wie der der angebotenen Marktmilch.

Die künstliche Fluoranreicherung der Kuhmilch soll man gewissermaßen als Angleichung an die Frauenmilch betrachten. Die Korrelationen zwischen Kalzium, Phosphat, Magnesium und Fluor gestatten, vor allem in den Phasen eines erhöhten Kalziumsbedarfs (Wachstum, Schwangerschaft, Stillperiode) und bei reichlicher Zugabe, die toxische Wirkung des Fluors herabzusetzen. Die Milch wiederum enthält alle Bausteine für die Bildung der Matrix von Knochen und Zähnen (durch Basenüberschuß, Lysin, Schwefel und Laktose). Es werden somit die erste Phase der Skelettbildung, als auch der eigentliche Mineralisationsvorgang der Zähne durch die Milch begünstigt.
Auch sollte das Fluor schon zu Beginn der Mineralisationsvorgänge des Milchgebisses beim Embryo und dann in der Säuglingsperiode in ausreichenden Mengen zur Verfügung stehen (was auch nach ZIEGLER, F. (1956) beim Fluorvollsalz nicht zutreffen soll). Das Skelett ist imstande Fluor zu speichern und kann infolge des "intersceletal Turnover" auch später noch zum Aufbau der Zähne verwendet werden. Nach ERICSSON, Y. (1957 - 1958) wird die Milch dank ihrer starken Pufferung durch Zugabe von 1 ppm Fluor in ihrem schemischen Verhalten nicht verändert. Auch erfährt die Milch weder in küchentechnischer Hinsicht, noch in geschmacklicher Hinsicht eine Veränderung. Die Bildung des unlöslichen Kalziumsfluorids ist bei der Verwendung der Milch als Vehikel nicht möglich. Verabreichung von fluorierter Milch während der Schwangerschaft zeigte einen Anstieg des Fluorgehalts im mütterlichen Blut, in der Plazenta und in der Muttermilch. LIGTH (1956) und Mitarbeiter fanden nach Verabreichung von fluorierter Milch eine Zunahme des Fluorgehaltes in den Milchzähnen. Im Vergleich zum Wasser zeigte allerdings die Fluoraufnahme aus der Milch mit F 18 eine Verzögerung und Verminderung wie ERICSSON, Y. (1957 - 1958) mitteilt. Der gleiche Forscher bestätigt, daß in der Milch, selbst bei längerem Stehen, keine Entmischung, d.h. keine Trennung in fluorreichere und fluorärmere Schichten eintritt. Das

Das Fluor verbindet sich nur in Spuren mit dem Milchfett, somit haben wir keine Fluoracetatbildung bei der ß-Oxydation der Fettsäuren. Falls die lokale Fluorwirkung an der Schmelzoberfläche wirklich eintritt, dürfte dies auch für die Milch zutreffen.

ZIEGLER, F. (1956) glaubt, daß bei der Milchaufnahme weniger Schwankungen auftreten als bei der Trinkwasseraufnahme. Isotopenversuche von WALLACE-DURBIN, P. (1954) und ERICSSON, Y. (1957 - 1958) haben gezeigt, daß vom zugeführten Fluor ein kleiner Anteil sehr rasch im Skelett aufgenommen wird und selbst in die sich bildenden Zähne transportiert wird, daß aber die Hauptmenge nach kurzer Zeit durch die Nieren ausgeschieden wird. Diese Ausscheidung scheint umso vollständiger zu geschehen, je rascher und je höher der Blutspiegel ansteigt. Bei Verabreichung einer Einzeldosis im Wasser dürfte somit der Fluorverlust größer sein, als bei wiederholter Aufnahme kleinerer Mengen durch die Milch. Nach ZIEGLER, F. (1956) wird gerade bei der Milchfluorirung die optimale Dosierung weitgehend realisiert werden können, weil die individuellen jahreszeitlichen Schwankungen, die beim Trinkwasserkonsum auftreten, bei der Milchaufnahme viel geringer sind.

Den größten Vorteil aber erachtet er für das Säuglingsalter. Bei der Fluorvollsalzabgabe nach WESPI, H. J. (1958) geht der Säugling leer aus, während durch die Milchfluoridierung das Flaschenkind erheblich mehr Fluor aufnimmt als das Brustkind. Die eher etwas zu hohe Fluordosis (nach amerikanischem Ernährungsprinzip) scheint aber für das Kind keine Folgen zu haben, da die relative Überdosis nur von sehr kurzer Dauer ist, der Wasserumsatz des Säuglings aber 4 bis 5 mal größer als beim Erwachsenen ist und somit die Fluorausscheidung durch die Nieren begünstigt wird. Das kindliche Skelett besitzt in erhöhtem Maße die Fähigkeit, Gifte (u.a. auch Strontium 90, Blei, Wismut, Uran) zu speichern und dadurch entgiftend zu wirken.

Bei der Milchfluorierung 1 mgF/l wird den Bedürfnissen des Säuglings weitgehend Rechnung getragen.

Wird die Fluoridierung der Milch in der Molkereizentrale vorgenommen, so erfolgt die Fluoraufnahme ähnlich wie beim Wasser, nämlich unbemerkt und ohne Dazutun des Einzelnen. Damit würde der Faktor der menschlichen Unzulänglichkeit und Unzuverlässigkeit wie er der Salz- und Tablettenmethode anhaftet, teilweise oder fast gänzlich ausgeschaltet, und der Tablettensucht würde somit auch kein Vorschub geleistet.

Intoxikationserscheinungen würden beim Erwachsenen erst bei Aufnahme von weit mehr als 100 l Milch auftreten. Eine chronische Intoxikation aber wäre erst bei einer täglichen Aufnahme von 10 bis 20 l Milch zu erwarten. Eine Fluorretention würde erst bei 6 bis 8 Litern pro Tag auftreten, was auch beim Erwachsenen völlig unmöglich ist.

c) Kochsalz

Wie KÖNIG, K. G. (1963) über die Kochsalz-Fluoridierung berichtet, die im Kanton Zürich, Schweiz, seit April 1963 eingeführt wurde, ist für die dort gegebenen geographischen Verhältnisse und technischen Möglichkeiten die Salz-Fluoridierung viel einfacher durchzuführen als die Trinkwasserfluoridierungsmethode. Dadurch, daß viele kleine Orte und Gemeinden im Land zerstreut sind, ist eine allgemeine Trinkwasserfluoridierung erschwert. Der übliche Weg, als Kochsalz aber mit Fluorzusatz in den Haushalt zu gelangen, ist viel einfacher, da für Trinkwasser zentrale Anlagen notwendig sind. Die individuellen Unterschiede im Salzverbrauch sind zwar beträchtlich, aber nicht größer als beim Wasserkonsum. Mit 10 g "Fluorsalz" werden 0,9 mg

Fluorid aufgenommen. In mehreren Untersuchungen ist bereits festgestellt, daß die Salzfluoridierung wirksam ist.

Eine Überdosierung, wie bei Tablettenmedikation geschilderten Zwischenfällen, ist beim Salz als Fluorträger nicht zu befürchten; denn übersalzene Speisen werden im allgemeinen nach dem ersten Genuß stehengelassen. Außerdem ist die Dosierung des Fluors im Kochsalz so niedrig, daß für diejenigen, welche gerne scharf würzen, niemals eine chronische Fluorose zu befürchten ist.

Über die Verträglichkeit des Jod-Fluorzusatzes im Kochsalz, wie er in der Schweiz durchgeführt wird, behauptet WESPI, daß nach 3 bis 4-jähriger Kontrolle über die Konstante der beigemischten Halogene, keine Entmischungserscheinungen aufgetreten sind.

d) Fluortablettenmedikation

Da die Trinkwasserfluoridierung besonders in ländlichen Gegenden und in kleineren Städten ohne zentrale Wasserversorgung auf erhebliche Schwierigkeiten stößt, wurde besonders von schweizerischer Seite der Versuch von Fluordareichung in Tabletten vorgeschlagen. HELD, H.R. (1948, 1952, 1954, 1955) hat nachgewiesen, daß Fluor in Tablettenform (NaF und Puderzucker) in leicht löslicher Form durch den Organismus aufgenommen wird. Belastungsversuche wurden an schwangeren Frauen vorgenommen, die nachher einen erhöhten Blutfluorspiegel aufwiesen. Bei Fällen, die aus orthodontischen Gründen eine Extraktion verlangten, wurde belastet und nachher der Fluorgehalt des Zahnes mittels Veraschung bestimmt. Es wurde eine Zunahme des Fluorgehaltes in der Asche der belasteten Zähne gefunden, der zwischen 11 - 12 % betrug was beweist, daß Fluor aus Tabletten resorbiert worden war.

Eine regelmäßige Verabreichung während 200 Tagen im Jahr von wasserlöslichen Fluorsalzen (Natriumfluorid in Form von Zymafluor) hat erhöhte Kariesresistenz für die bleibenden Zähne zur Folge. Diese gesteigerte Resistenz ist eindeutig bemerkbar, auch bei den Kindern, die erst nach dem 6. Lebensjahr Fluorzusatz erhalten. Bei Beginn der Behandlung nach dem 6. Jahr ist die Zunahme der Kariesresistenz der ersten Molaren weniger ausgeprägt als die der anderen Zähne.

Über die innerliche Applikationsform des Fluors nach Art der Tablettenverabreichung und im Trinkwasser bestehen theoretisch gesehen keine Unterschiede hinsichtlich einer Konstanthaltung des Blut-Fluorspiegels, von dem der kariesprophylaktischen Effekt abhängig ist. Der Zufuhr des fluoridierten Trinkwassers kommt in Bezug auf die klinischen Erfolge bis heute die größte Bedeutung zu. Diese Art der Zufuhr hat aber technisch gesehen den Nachteil, daß nicht alle bewohnten Gebiete mit Wasserversorgungsanlagen versehen sind. Ferner: Die Dosierung von 1 mg/l Wasser pro die (1ppm) hat nur dann ihre Berechtigung, solange sie auf die klimatisch gemäßigten Zonen der Erde angewendet wird, nicht aber in den tropischen Zonen, wo durch den höheren täglichen Wasserverbrauch der Fluorgehalt von 1 ppm zu hoch bemessen wäre. Außerdem besteht nach DAY, C. D. (1940) in den Gebieten mit Nahrungsmangel bereits die Gefahr toxischer Erscheinungen. Nach WANNENMACHER, E. (1963) ist die individuelle prophylaktische Fluormedikation in Tablettenform während der Entwicklungsperiode der Zähne vertretbar. Eine Kombination mit geeigneten Kalziumphosphatverbindungen, mit Vitamin C und D wäre möglich. Es ist aber schwer, auf diese Weise eine generelle Prophylaxe durchzuführen.

Während die Fluorprophylaxe mit Tabletten in Amerika bis heute keinen Anklang fand, wurden in Europa in verschiedenen Ländern Fluor-

tablettenaktionen vorgenommen. Alle Versuchszentren melden Kariesheemmung. Die Aktionen laufen aber noch zu wenig lang, um einwandfreie und eindeutige Resultate zu geben.

Tabelle 2

Zusammenstellung der in Europa laufenden Tablettenaktionen und deren bisherige Ergebnisse.

(Nach S c h m i d t 1959): (Zit. n. AFFOLTER, A.) 1961

Land	Ort	Anzahl Kinder	Alter	Kariesreduktion		Tablettenart
Deutschland	Offenbach	345	6-7	5 J.	33 %	Asta
	Schlüchtern	171	6-7	3 J.	33 %	1,2 mg/F
	Marburg	339	8-11	3 J.	31,3 %	Dragées
	Marburg-Land	278	4-6	3 J.	21,7 %	Zyma-Fluor
	Hessen	8381	6-9	3 J.	20,5 %	Dragées NaF
		13585		4 J.	21,8 %	
	Ulm	266	3-6	5 J.	25,8 %	Fluorantol
					25,7 % 1. Mol.	Pantahalen
	Freiburg	100	6-10	2 J.	80,0 %	Eligol
	Berlin	198	4-6	5 J.	27,0 %	Calcipot F
Oesterreich	Irdning	462	6-10	2 1/2J.	25,0 %	Zyma-Fluor
	Wien	565	6-7	2 J.	35,1 %	Zyma-Fluor
Jugoslawien	Ljubljana	450	4-8	2 J.	11,0 %	Fluovit
		450	4-8	2 J.	27,0 %	Zikal
Schweiz	Genf	500	5-6	erhöhte Resist.		Zyma-Fluor
	Unterengadin	381	6-10	3 J. gest."		Zyma-Fluor

HERRMANN, M. (1966): " Um keine Zeit bis zur Einführung der Trinkwasserfluoridierung zu verlieren, sollte sofort die individuelle Prophylaxe mit Fluortabletten gefördert werden. Selbstverständlich müssen die Fluortabletten regelmäßig, besonders in der Schulzeit und schon viel früher, also in den Kindergärten, gegeben werden. Empfehlenswert ist, in der Tablette gleichzeitig die Mineralsalze zuzuführen, welche natürlicherweise in der Knochenasche vorkommen. Wir haben uns am Karies-Forschungsinstitut in Mainz besonders dieser Frage angenommen. Auch Vitamin D in Spuren ist in diesen Tabletten (Calcipot F, Tropon-Werke) enthalten."

III. Der Wirkungsmechanismus des Fluors

1) Fluorresorption

Über den Wirkungsmechanismus des Fluors ist noch nichts genaues bekannt. Nach Ansichten von ARMSTRONG, W. D. (1961), LARGENT, E. J. (1954) und McCLURE, F. J. (1945) beginnt der Weg des Fluors im Körper mit der Absorption in ionisierter Form durch die Darmschleimhaut. Die Fluoridkonzentration im Blut (0,1 - 0,2 mg/Liter) wird auch bei hoher Zufuhr nicht oder nur während weniger Minuten erhöht. Die Homöostase wird dadurch aufrechterhalten, daß der größte Teil des resorbierten Fluorids durch die Nieren wieder ausgeschieden wird, was sehr viel rascher geht als etwa die Chloridausscheidung. Ein kleiner Teil des aufgenommenen Fluorids wird immer im Skelett retiniert, und auch schon bei der minimalen Fluoraufnahme mit der Nahrung allein steigt der Fluorgehalt des Skeletts im Laufe eines Lebens ständig an. Werden dem Körper größere Mengen Fluor zugeführt, als sofort durch die Nieren ausgeschieden werden können, dann tritt das Skelett als wirksames Auffang- und Ausgleichsreservoir in Funktion. Ähnlich wie bei einem Ionenaustauscher ist die Skelettspeicherung von Fluor reversibel: nach Aufhören des zu hohen Fluorangebotes gibt der Knochen allmählich das aufgefangene Fluorid in Mengen wieder ab, die von den Nieren ohne weiteres ausgeschieden werden können.

Die Speicherung des Fluors im Körper geschieht durch einfachen Ionenaustausch aus der extrazellulären Flüssigkeit in die Hydroxylgruppen der Knochen. Knochenkristalle bestehen aus einem Hydroxylapatitkristall, in welchem Kalzium, Phosphat und Hydroxylgruppe eine bestimmte Stellung einnehmen. Das Hydroxyl-Ion und das Fluor-Ion haben die gleiche Größe, die gleiche negative Ladung und können sich gegenseitig ersetzen. Dies geschieht durch eine physikalisch-

chemische Bindung nach folgender Formel: (Zit. n. König, K.G. 1963)

$$(3Ca_3(PO_4)_2 . Ca(OH)2 \text{ ---- } 3Ca3\ (PO_4)_2 . CaF_2$$

Das Fluorid wird allerdings nicht irreversibel im Knochen gespeichert, die Abgabe aus dem Knochen geschieht sehr langsam. Es ist anzunehmen, daß die Umwandlung des Fluorids in den Haver'schen Kanälen und bei der Osteogenese in Funktion tritt. Zusammenfassend kann man feststellen, daß eine nicht unbedeutende Menge von aufgenommenem Fluor, vielleicht ein Viertel oder sogar die Hälfte im Skelettsystem gespeichert wird, gespeichertes Fluor aber doch, wenn auch nur langsam, wieder abgegeben werden kann.

Nach HERRMANN, M. (1966) stellt man sich die Wirkungsweise des Fluors heute folgendermaßen vor:

"Während der Entwicklungszeit des Zahnes, also vor seinem Durchbruch, wird durch das Spurenelement Fluor der Mineralisationsprozeß der harten Zahnsubstanzen insofern beeinflußt, als sich ein säureresistentes Hydroxylfluorapatit bildet. Darüber hinaus scheint aber das Fluor-Ion am durchgebrochenen Zahn eine lokale Wirkung am äußeren Schmelzmantel zu entfalten. Es genügen in der Mundhöhle schon geringe Konzentrationen von Fluor, um den Kohlenhydratabbau zu beschleunigen, so daß die schädigende Einwirkungszeit der kariogenen Noxen temporär gedrosselt wird. Ferner können von einem fluorreichen Zahnschmelz aus der äußeren Mantelzone des Schmelzes Fluorionen wieder zurück in die Plaques abgegeben werden und dort bakterielle Fermente hemmen, die am Zuckerabbau beteiligt sind. Es kommt vielleicht auch noch die Förderung von Remineralisation in den Schmelzbezirken in Frage, welche dort erst im Begriff oberflächlicher Entkalkung stehen. An diesen Stellen initialer Karies wird anscheinend das schützende Fluor in den Schmelz bevorzugt eingelagert.

Wenn auch durch Fluorzufuhr keiner der ursächlichen ätiologischen Kariesfaktoren ausgeschaltet wird und auch die Karies nicht als Fluormangelkrankheit bezeichnet werden darf, so sehen wir doch, daß eine ständige Fluorzufuhr in optimaler Höhe, etwa 1 bis 1 1/2 mg pro Tag, die Karies mit Sicherheit zu hemmen imstande ist. Bei der prophylaktischen Zufuhr haben wir einen Blutspiegel mit etwa 0,2 mg Fluor festzustellen, einen Blutspiegel, wie er auch bei niedriger Fluorzufuhr, wie sie heute in Deutschland z.B. überall stattfindet, zu verzeichnen ist. Als Hauptausscheidungsorgan kommt der Niere eine besondere Bedeutung bei. Durch eingehende Stoffwechselversuche wurde festgestellt, daß bei der Belastung bis zu 5 mg Fluorid die tägliche Fluorausscheidung noch ohne weiteres bewältigt wird. Die gesunde Niere ist in der Lage, ein Vielfaches der Fluormenge passieren zu lassen die aus kariesprophylaktischen Gründen zugeführt werden."

2) Fluor und gefleckte Zähne.

Die Erscheinung der gesprenkelten Zähne, des gefleckten Schmelzes oder "mottled enamel" ist schon lange bekannt, erfuhr jedoch die ihr zukommende Würdigung erst, als einwandfrei nachgewiesen werden konnte, daß es sich um eine durch fluorreiches Trinkwasser verursachte Amelopathie handelt. Der gesprenkelte Schmelz ist in doppelter Hinsicht interessant, erstens weil die schmelzbildenden Zellen nach erfolgter Tätigkeit verkümmern und ein zellenloses, hypermineralisiertes Gewebe zurücklassen, und zweitens weil der Schmelz das einzige physiologisch mineralisierte Gewebe ist, welches mit bloßem Auge sichtbar ist. Somit kann die nachträgliche Diagnose einer fluortoxischen Schädigung des schmelzbildenden Organs intra vitam mit Sicherheit gestellt werden (nach LEIMGRUBER, CH., 1962).

Zu erwähnen wäre schließlich die unberechenbare hypoplasierende Wirkung des Fluors auf den Zahnschmelz. Wir kennen Gebiete mit nur 1 ppm Fluor im Trinkwasser, wo bereits 10 bis 15 % der Erwachsenen gefleckten Schmelz von unterschiedlicher Ausdehnung aufweisen. Wir kennen aber auch Gebiete mit 4 ppm Fluor im Trinkwasser, wo weniger und harmlosere Sprenkelungen vorkommen. Worauf das beruht, wissen wir nicht oder nur teilweise, ; sicher spielen die Lebensweise und die Ernährungslage eine entscheidende Rolle.

Wegen des permanenten minderwertigen Aufbaus des gesprenkelten Schmelzes glaubt LEIMGRUBER, daß man während der Schmelzbildungsphase sämtlicher Zähne auf jegliche Fluorzugabe, auch aus prophylaktischen Gründen, verzichten sollte.

Es wird vermutet, daß das Charakteristische an dem gefleckten Schmelz darin besteht, daß der Fleck zuerst kreidig-weiß ist und erst mit fortschreitendem Alter bräunlich bis schwarz wird. Die Pigmentierung dürfte demnach durch die Einwirkung exogener Faktoren auf mißgebildete Schmelzgebiete ausgelöst werden.

Es ist bekannt, daß das Auftreten von gefleckтem Schmelz schweren Grades erst bei einem Gehalt von 2 - 5 ppm oder mehr auftritt, immerhin in variabler Stärke. Gefleckter Schmelz kann aber nur während der Entwicklung und während der Funktion der Adamantoblasten hervorgerufen werden. Voraussagen über den Sicherheitsfaktor gegen gefleckten Schmelz können nur gemacht werden, wenn eine gewisse Kenntnis der täglichen Fluoraufnahmemenge während dieser Zeit vorhanden ist.

3) Fluor und Knochen

Schon seit über 100 Jahren ist bekannt, daß Fluor in Knochen und Zähnen enthalten ist. Die besondere Bedeutung, die das Element Fluor unter anderen anorganischen Bestandteilen im Knochen einnimmt, steht damit im Zusammenhang, daß es in Knochenphosphat eingebaut und dort gespeichert werden kann. Die Speicherung des Fluors erfolgt reversibel und ist abhängig von der zugeführten Fluormenge.

UEHLINGER, E. (1962) unterscheidet bei der Fluoraufnahme durch das Knochengewebe zwischen Adsorption von Fluor an der Kristalloberfläche und Einbau von Fluor in das Kalziumphosphatapatitmolekül. Der Einbau erfolgt in Form einer Mg-F Verbindung. Beim Knochenumbau findet gleichzeitig eine Umkristallisation der Hydroxylapatitkristalle statt. Dabei wird Fluor wieder freigesetzt und renal ausgeschieden. Aus diesem Grunde ist nach Fluoridierung des Skeletts mit einer langfristigen renalen Ausscheidung des Fluors zu rechnen.

4) Fluorausscheidung

Auf Grund bisheriger Untersuchungen wird angenommen, daß die Niere als Hauptausscheidungsorgan des Fluors gilt. Die Höhe der Ausscheidung ist proportional der Aufnahme von Fluor und des Skelettgehaltes an Fluor (WESPI, H. 1956). Bei Verabreichung von Tabletten oder Fluorvollsalz gibt die Messung der Urinausscheidung Auskunft darüber, ob eine Resorption stattgefunden hat. WESPI verabreichte Erwachsenen und Kindern Tabletten und Fluorvollsalz und kam zu folgenden Ergebnissen:

Bei den erwachsenen Kontrollpersonen war die Fluorausscheidung wie erwartet niedrig. Nach Belastung mit Fluortabletten stieg die Ausscheidung an. Auch bei Verwendung von Fluorvollsalz stieg die Fluorausscheidung an. Daraus kann man schließen, daß eine Fluoraufnahme aus dem Fluorvollsalz durch den menschlichen Organismus möglich ist.

Bei den Kindern war die Ausscheidung auffallend gering, dies kommt nicht nur daher, weil die Salzaufnahme bei den Kindern besonders gering ist, sondern der kindliche Organismus bzw. der wachsende Organismus, retiniert das Fluor wesentlich stärker als der Erwachsene. Über die Erfolge mit Fluorvollsalz liegen zur Zeit noch keine beweiskräftigen Ergebnisse vor, da vor allem auch die kariesstatistischen Voruntersuchungen fehlen.

Nach Angaben von INGENDAAY, J.M. (1948) wird Fluor unter normalen Bedingungen zu 88 % im Urin und zu 8 % in den Faeces wieder ausgeschieden. Zufuhr und Ausscheidung halten sich nach Ansicht dieses Autors die Waage, wenn die tägliche Aufnahme durch das Wasser etwa 1 mg nicht übersteigt.

IV. Die Toxizitäts-Frage

Eines der Hauptprobleme, welches heute immer wieder gerne in die Debatte geworfen wird, ist die Giftwirkung des Fluors. Die Grenzen der Wirksamkeit des Fluors im toxischen Sinne sind mehrmals ermittelt worden.
EICHLER, O. und APPEL, J. (1952) weisen darauf hin, daß schließlich jede Substanz toxische Eigenschaften besitzt; selbst mit lebensnotwendigen Nahrungsstoffen kann man eine Schädigung erreichen, wenn man unvorsichtig mit ihnen umgeht.
"Die Dosis allein macht das Gift!"

Nach EULER und EICHLER, die einen Befund von ELS und THOMAS (1934) zitieren, liegt die Grenze bei 1,2 mg NaF/kg bei der Ratte. SOLLMANN/SCHETTLER/THAROLD geben an, daß Dosen von 0,13 - 1,3 mg NaF/kg Gewicht ohne jeden Einfluß auf die Ratten bleiben. Die letale Dosis wird aber verschieden angegeben. GOLDENBERG, C. (1926) fand, daß eine Dosis von 0,2 - 0,4 g NaF/kg bei Ratten den Tod innerhalb von 15 - 30 Minuten herbeiführte. JODLBAUER (1932) verursachte akute Vergiftung mit 5 mg NaF/kg Ratte subcutan. Ebenso SOLLMANN/SCHETTLER/THAROLD mit 62,5 mg NaF/kg Ratte subcutan.

Chronische Vergiftungen wurden von PAVLOVIC/BOGDANOVIC, C. (1932) mit 1^0 - 30 mg NaF/kg Ratte über etwa vier Monate erreicht. HAUCK/STEENBOCK/PARSONS (1933) gaben NaF in einer Menge von 0,15 % der Nahrung = 120 mg NaF/kg Ratte, wenn man wie ROHOLM (1938) davon ausgeht, daß eine Ratte von 100 g Gewicht am Tage 8 g Nahrung zu sich nimmt. GOLDENBERG (1926) erzielte leichte chronische Vergiftungen bei der Ratte mit 2 - 3 mg NaF/Ratte = etwa 20 - 30 mg NaF/kg Ratte. Die letale Dosis für den Menschen dürfte bei 6 - 10 mg/kg Körpergewicht liegen, während die untere

Grenze bei 1 mg/kg Trinkwasser liegt, wie durch die Trinkwasserversuche ermittelt wurde. Nach DEAN (1949) zeigen solche Fluorgaben, auch wenn sie lebenslänglich täglich genommen werden, keinerlei toxische Einwirkungen. Bei einem übermäßigen Fluorgenuß, wie er z. B. durch die Ernährung vorkommen kann, wird das Fluor durch Kot, Urin und Schweiß wieder ausgeschieden. Die Vermutung, daß gehäufte toxische Knochenfluorose mit dem ständigen Genuß von stärker fluorhaltigem Trinkwasser in Zusammenhang steht, scheint unberechtigt zu sein, da die Ausscheidung des Fluor eine normale Funktion des Organismus ist. COX/HODGE (1950) stellen fest, daß eine 2 %ige NaF-Lösung zur Berieselung der Zahnreihen vollkommen ungefährlich ist, wenn sie vom Zahnarzt vorgenommen wird, jedoch giftig sein kann, wenn sie von den Patienten selbst zuhause vorgenommen wird. Bei der Trinkwasserfluoridierung erscheint ein "mottled Schmelz" nur, wenn das Wasser mehr als 1 ppm enthält. Bei empfindlichen Personen kann auch schon bei diesem Grad der Fluorierung "mottled teeth" auftreten, aber dann nur in geringem Maße.

MARTHALER, T. M. (1960) beweist in Toxizitätsversuchen an Ratten mit Natriumfluorid und Additionsverbindungen von Fluor- oder Chlorwasserstoff mit langkettigen Kohlenwasserstoffaminen, daß bei akuten Vergiftungen Natriumfluorid halb so giftig ist, wie die organischen Aminfluoride. Hohe Dosen der Amine riefen entzündliche Veränderungen hervor.

In einem zweiten Experiment MARTHALER, T. M. über Natrium- und Aminfluoridverabreichung im Trinkwasser für längere Zeit wurden die Fluoraufnahme, Gewichtszunahme, Blutzusammensetzung und die Organgewichte bestimmt. Es wurden nur geringe Veränderungen des hämatologischen Bildes und der Organgewichte gefunden. In einem dritten Experiment wurden amin- fluorid- und natriumfluoridhaltige

Zahnpasten mit der Magensonde während 60 Tagen verabreicht. Bei einer täglichen Dosis von 0,5 mg Fluor pro kg Ratte zeigten sich keine Einflüsse auf die Gewichtszunahme oder die Organgewichte der Ratten. Im vierten Experiment wurde durch histologische Befunde an den Nieren festgestellt, daß durch Natriumfluorid keine Veränderungen eingetreten waren. Die Amine bewirkten bei akut vergifteten Tieren Lymphozyteninfiltrationen an den Nieren, während in den chronischen Toxizitätsversuchen nur zwei Tiere mit Lymphozyteninfiltrationen waren.

In einem fünften Versuch von MARTHALER, T. M. wurden einige toxikologische Betrachtungen über die Verwendung der Aminfluoride in Zahnpasten angestellt. Wie aus der Literatur ersichtlich, läßt sich nach Anwendung fluorhaltiger Zahnpasten aufgrund der Fluorausscheidung im Urin nachweisen, daß der Wirkstoff nur in minimalen Mengen in den Körper aufgenommen wird. Es bestehen daher keine Bedenken wegen toxischer Nebenwirkungen bei Verwendung von Zahnpasten mit Aminfluoriden. In einem anderen Versuch vergleicht MARTHALER, T. M.(1962) drei Diäten mit Zusatz von Fluoriden mit einer Kontrolldiät an 24 Ratten. In einer Diät war Natriumfluorid in einer Konzentration von 0,02 % Fluor, das Dihydrofluorid eines organischen Netzmittels (Verbindung 297) und das Hydrofluorid von Cetylamin (Verbindung 242) in einer Konzentration von 0,012 % Fluor enthalten.

Durch die drei Fluoriddiäten wurden die Gewichtszunahmen vermindert und die Nierengewichte vergrößert. Eine geringe Herzgewichtszunahme wurde nach einer 106-tägigen Dauer der Verabreichung von Verbindung 297 gefunden. Nierenveränderungen wurden aufgrund der histologischen Befunde festgestellt.

Nach KÖNIG, K. G. (1963) sind: "Prophylaktische Fluorzufuhren (1 mg pro Tag pro Person) über eine zentrale Trinkwasserversorgung oder über ein zentral hergestelltes Speisekochsalz eine sofort wirksame Präventivmaßnahme von großer Breitenwirkung, die Karieshemmungen zwischen 30 und 60 % erwarten läßt. Die lebenslange Verabreichung der kleinen kariesprophylaktischen Fluordosen kann man als gefahrlos für den menschlichen Organismus bezeichnen".

BÜTTNER, W., SCHÜLKE, S. und SOYKA, S. (1961) haben im Tierversuch an Ratten im Laufe von 30 Tagen durch Magensonde 0,411 mg NaF, 0,411 mg SnF_2 und 0,411 mg Aminfluorid als Zahnpasta verabreicht. Sie haben keine Wachstumshemmungen während der Versuchsdauer bei den Tieren festgestellt. Eine chronische Toxizität wurde nicht beobachtet. ROZEIK, F. (1962) führt zur Toxizitätsfrage folgendes aus:"....daß die Toxizität des Fluors ein relativer Begriff ist und daß die oft zitierte tägliche Gesamtaufnahme von 2 mg F als "safe side" unberechtigt ist."

Er begründet diese Aussage mit Ergebnissen aus eigenen tierexperimentellen Untersuchungen an Ratten (HERRMANN, M. und ROZEIK, F. 1959), die mit sehr hohen Fluordosen behandelt worden waren.
(F-Dosen: 1. 500 ppm NaF = 22,6 mg/F = 50 mg NaF in 100 g Futter,
2. 1000 ppm NaF = 45,2 mg/F = 100 mg NaF in 100 g Futter

Es zeigten sich folgende Befunde:

1. Hemmung des Wachstums der Tiere
2. Verzögerung der Dentition,
3. Minderung der Härte des Zahnes,
4. Verringerung des Phosphorgehaltes des Zahnes

5. Reduzierung des Aschegehaltes der Knochen,
6. Hyperämie der Pulpa und verbreiterte Prädentinzone,
7. Hemmung des permanenten Wachstums des Nagezahnes,
8. Störung in der Knochenbruchheilung.

Diese Ergebnisse bestätigen also, daß hohe Fluordosen zu Stoffwechselstörungen führen.

UEHLINGER, E. (1962) stützt seine Aussagen auf eigene Beobachtungen von Skelettfluorose bei Rindern und Kaninchenfluorose, sowie Auswertungen des Armed Forces Institute of Pathology, Washington, USA, von Tieren mit schwerster endemischer Fluorose. Bei Kaninchen, die eine tägliche Fluormenge von 5 mg/kg Körpergewicht bzw. 50 mg/kg Körpergewicht erhielten, trat ein spontanes Sterben nach kürzerer oder längerer Versuchsdauer ein. Der Restbestand der Versuchstiere wurde nach maximal 246 Versuchstagen getötet und untersucht. Die diesbezügliche Prüfung der langen Röhrenknochen bei der experimentellen Kaninchenfluorose hat folgendes ergeben:

"a) eine hochgradige Abnahme des Elastizitätsmoduls (Verminderung der Sprödigkeit, Zunahme der Biegsamkeit), die der eingenommenden Fluormenge ungefähr proportional geht;

b) Eine bedeutende Herabsetzung der Biegefestigkeit, deren proportionale Abhängigkeit von der Fluordosis jedoch nicht nachgewiesen werden konnte.

Das chronisch fluorgeschädigte Skelett ist entsprechend den röntgenologisch feststellbaren Spätverbiegungen als statisch minderwertig zu bezeichnen.

Die im Tierversuch von UEHLINGER nur in Andeutung feststellbaren Veränderungen nehmen bei langfristiger Fluorose großartige Formen an. So zeigt ein Querschnitt durch einen Röhrenknochen eines Rindes mit chronischer Fluorose eine reguläre Spongiosierung der Kompakta durch systematische Ausweitung der Haverschen Kanäle und eine gewaltige periostale Osteophytose, ebenfalls von spongiösem Strukturmuster. Die Spongiosierung des Altknochens und das Strukturmodell des periostalen Osteophyten bilden dabei eine statisch-dynamische Einheit.

Dem Fluor kommt somit eindeutig eine sehr intensive osteoplastische Wirkung zu. Die Fluorwirkung ist ausschließlich abhängig vom Fluorkation, ungeachtet in welcher Verbindung dieses Fluorkation dem Körper angeboten wird. Die Fluorverbindung ist insofern von Bedeutung, als sie durch das Auftreten von Ernährungsstörungen die Mitwirkung alimentärer Faktoren begünstigt und durch extraossäre Organschäden zur schweren Allgemeinschädigung und zum Tode führen kann."

Man unterscheidet:

1) Schwere akute Vergiftungen

Nach AFFOLTER, A. (1961)
"Bei schweren akuten Vergiftungen, wobei die ersten Anzeichen gastrointestinaler Art sind, mit Schmerzen im Epigastrium, mit Schwächezuständen, Erbrechen, chronischen Konvulsionen, treten oft Myocard-Insuffizienz und cardiovasculäre Kollapse auf. Bei der Autopsie kann man Verbrennungen des Oesophagus, des Magen-Darmtraktes, verbunden mit Blutungen feststellen. Oft treten Hyperaemien in der Lunge auf, während zusätzlich noch Leber- und Nierenschwellungen festgestellt werden. Der Allgemeinzustand des Vergifteten ist alarmierend und hoffnungslos."

2) Lokale Fluorschäden

Nach AFFOLTER, A. (1961)

"Diese kommen vor allem in der Fluor verarbeitenden Industrie vor. Es sind dies in erster Linie Schäden der Haut mit Erythem- und Blasenbildung, Verbrennungen und Nekrosen (die Schäden vernarben langsam), Schäden in den Augen und im Atmungstrakt, Tränen der Augen, Konjunktivitiden, Rhinopharyngitiden mit nachfolgenden Ulzerationen. Nicht selten treten Gingivitis, Laryngitis und Bronchitis auf, vergesellschaftet mit Atemnot, asthmaartigen Anfällen und febrilen Zuständen."

3) Chronische Fluorschäden

AFFOLTER, A. (1961): "Hier finden wir vor allem Veränderungen am Skelett, indem die Trabekelform des Knochens verschwindet und Esostosenbildung auftreten kann. Oft trifft man eine Verengerung der Beckenöffnung und Marmorierung in den verschiedensten Knochen des Körpers; daß damit eine Funktionseinbuße vergesellschaftet ist, ist selbstverständlich."

Wie aus der allgemeinen Literatur z. B. HODGE, H. C. (1960) bekannt ist, kommen die chronischen Fluorschäden meist bei Arbeitern vor, die in Fabriken zur Herstellung von Aluminium, Flussäure und Fluorverbindungen tätig sind. Die Grippling fluorosis manifestiert sich im "Pocker Back", d.h. in einer Versteifung des Rückens, die das Arbeiten zur Unmöglichkeit werden läßt. Grippling tritt auf, wenn man täglich 20 - 80 mg Fluor aufnimmt oder einatmet, und zwar über eine Zeitspanne von 10 - 20 Jahren. Bei einer Aufnahme von 20 Litern Wasser mit einem Fluorgehalt von 1ppm würde man 20 mg Fluor aufnehmen. Es ist demnach vollständig unmöglich, bei der Trinkwasser-

fluoridierung Grippling fluorosis hervorzurufen, wenn die Therapiedosis von 1 mg/L eingehalten wird. Die Osteosklerose ist als Hyper-Kalzifikation durch die Röntgenuntersuchung feststellbar und nicht unbedingt mit anderen krankhaften Affektionen oder Funktionsstörungen verwandt. Bei den Bewohnern von Bartlett wurde eine milde Osteosklerose festgestellt, sonst aber keine Funktionsstörungen. Deutliche Symptome der Fluorose sind beobachtet worden bei Haustieren (z. B. Rinder, Pferde, Schafe, die bis zu einer Entfernung von 1.000 bis 2.000 Metern von den Fluorfabriken leben). Das Krankheitsbild zeigt folgende Veränderungen: Knochenverdickungen und Verbiegungen bei Jungtieren, Exostosen an den Röhrenknochen und Rippen, Steifheit, unregelmäßiges Wachstum der Backzähne, Knochenwucherungen an den Kieferknochen.
(Über die chronischen Einwirkungen auf die Zähne, siehe das Kapitel "Fluor und gefleckte Zähne". - Seite 35).

V. Eigene Untersuchungen

Ziel des Versuches

Die Aufgabe der vorliegenden Untersuchungen war es festzustellen, inwieweit Fluor in Form fluorhaltiger Zahnpasta kombiniert mit Vitamin D (im Futter vorhanden) durch innerliche Applikation (Magensonde) bei weißen Ratten in Knochen, speziell Femur, resorbierbar ist. Hierfür sollten folgende Untersuchungen durchgeführt werden:

1. Prüfung der Fluorretention im Femur,
2. Vitamin D Einfluß auf die Fluorresorption,
3. Prüfung der makroskopischen Veränderungen der Tiere und ihrer Wachstumshemmung unter Einwirkung des Fluors.

Dieses Experiment sollte aus folgendem Grund durchgeführt werden:

1) In letzter Zeit hat die Reklame und Propagierung der fluoridierten Zahnpasten durch die Zahnpflegemittelindustrie in Presse, Rundfunk und Fernsehen und damit auch der Verbrauch der fluoridierten Zahnpasten tatsächlich zugenommen. Es ist daher die Frage berechtigt, und die durchgeführten Experimente sollten zur Klärung beitragen, ob bei Kleinkindern bei ständigem Gebrauch derartiger Zahnpasten an die Möglichkeit von Überdosierung und chronischer Intoxikation durch Fluorsalze gedacht werden muß. Es ist bekannt, daß Kleinkinder mitunter, wenn auch selten, Zahnpasta verschlucken oder gar essen. Mit der Unart, daß Zahnpasta gegessen wird, ist sicherlich dann zu rechnen, wenn Kinder an den Pfefferminzgeschmack durch öfteres Kauen von Pfefferminzbonbons oder durch Kaugummi mit Pfefferminzgeschmack an dieses Geschmackskorrigens gewöhnt sind. Es ist daher dringend notwendig, darüber Klarheit zu gewinnen, ob dem Kleinkind auf diesem Wege Gefahr droht.

2. Wir haben Vit. D Dosen im Futter gegeben um festzustellen, ob Vit. D als Wirkstoff eine Bedeutung für Resorption bzw. für die Ausscheidung von Fluor in Knochen und Zähnen hat. Es ist bekannt, daß Vit. D ein Wirkstoff für die Resorption von Calcium und Phosphat in den Knochen und Zähnen ist. Aus dem Grunde wird es bekanntlich als Prophylaxe bei Säuglingen und Kleinkindern gegen Rachitis gegeben (KUSCHINSKY, G. - 1964).

Es ist von Bedeutung zu wissen, ob durch Vit. D Dosen bei gleichzeitiger Aufnahme von höheren Fluordosen eine unerwünschte chronische Fluor-Intoxikation eintreten kann. Solche Bedingungen könnten nämlich bei Kindern vorliegen, denen täglich Vit. D Dosen gegen Rachitis gegeben werden und die gleichzeitig fluorhaltige Zahnpasten beim Zähneputzen verschlucken oder gar essen.

1.) Versuchsanordnung

Für den Versuch wurde die Zahnpasta "Goldax L" (Firma Blendax, Mainz) verwendet, die frisch zubereitet war. Die festen Zusätze waren auf die Hälfte der normalen Zahnpasta reduziert, sodaß eine Verabreichung mit der Schlundsonde möglich war. Die Zahnpasta wurde in dunklen Flaschen aus Glas bei Zimmertemperatur gelagert. Die Zusammensetzung der Zahnpasta war wie folgt:

a) Putzkörper: Calciumpyrophosphat ($Ca_2P_2O_7$),
Bindemittel Aerosil.

b) Der Fluorgehalt betrug 2785 ppm F. Dieser setzt sich zusammen aus:
0,4 g% SnF_2
0,4 g% NaF.

Für den Versuch wurden 6 Gruppen Osborne-Mendel-Ratten verwendet, die zwischen 115 - 129 g Gewicht hatten. Jede Gruppe bestand aus 12 Tieren, 6 Männchen und 6 Weibchen, im ganzen 72 Ratten.

Die Tiere waren bei Versuchsbeginn 23/25 Tage alt. Sie wurden nach Geschlecht getrennt, zu je 2 Tieren in einem Drahtkäfig untergebracht, dessen Boden aus Drahtgitter bestand, sodaß eine Koprophagie verhindert wurde. Außerdem mußten die Tiere durch ein Laufrohr kriechen, um das Futter aufnehmen zu können, wodurch eine Verschleppung des Futters erschwert wurde, was für die Entnahme von Kot und Urin für die späteren Untersuchungen aus dem Stoffwechselkäfig wichtig war. Zuerst wurden die Tiere 2 Wochen lang (Alter 38 Tage) mit Altromin-R ernährt, danach wurde das Versuchsfutter verabreicht und Aq. Dest. als Trinkwasser.

Das Versuchsfutter war normale Kost, modifiziert nach SHAW:

Casein	30 %
Mondamin	32 %
Puderzucker	16 %
Erdnußöl	4 %
Salze (nach SHAW)	4 %
Leber	4 %
Zellulose	10 %

Vitamine (s. unten Vit. Mischung nach SHAW)
+ 60 ml Aqua dest.

Salzmischung nach SHAW:

120 g enthalten:

$CaCO_3$	15,0 g
K_2HPO_4	23,5 g
$CaHPO_4$	34,0 g
$MgSO_4$	5,0 g
NaCl	33,5 g
KCl	5,75 g
Fe-Citrat	2,75 g
Kj	0,08 g
$MnSO_4 H_2O$	0,45 g
$CoCl_2$	0,01 g
$ZnCl_2$	0,2 g
$CuSO_4$	0,12 g

Vitaminmischung nach SHAW:

Zu 100 g Futter wurden zugesetzt:

2,5 mg Vit. B_1
1,0 mg Vit. B_2
1,0 mg Vit. B_6
10,0 mg Nicotinsäureamid
1,5 mg Pantothensaures Ca
100,0 mg Cholinchlorid
100,0 mg Inosit
30,0 mg P-Amminobenzoesäure
5,0 mg L-Tocopherol
+ fettlösliche Vitamine
1,0 g Öl enthält 400 IE Vit. A
4 IE Vit. D
0,56IE Vit. K
5 mg d Tocopherol (Vit. E)

Das Versuchsfutter der Tiere der Gruppen I, II, III, V enthielt physiol. Vit.- D Dosen = 4 IE und das der Gruppen IV, VI höhere Vit.- D Dosen 400 IE.

Da uns bekannt ist, daß Altromin-R Fluor enthält, (ca. 13,4 ppm F), gaben wir den Tieren für die ersten 18 Tage (Alter 56 Tage) das vorgesehene fluorfreie Versuchsfutter, sowohl zur Gewöhnung als auch zur Ausscheidung bzw. Herabsetzung der aus der Altromin-Fütterungszeit eventuell gespeicherten Fluormengen Nachdem die Tiere 18 Tage lang mit dem Versuchsfutter ernährt worden waren, wurde 6 Wochen lang (Alter 98 Tage) an 5 aufeinanderfolgenden Tagen jeder Woche Zahnpasta per Schlundsonde verabreicht, die Menge der verabreichten Zahnpasta und des Versuchsfutters ist aus der nachfolgenden Anordnungstabelle ersichtlich.

Am Anfang (Alter 44 Tage) und am Ende (Alter 99 Tage) des Versuches wurden die Tiere gewogen. Außerdem wurde jedes Tier zweimal 24 Stunden in Stoffwechselkäfige gebracht und zwar zu Beginn und bei Beendigung des Versuches.

Dabei wurde für parallellaufende Versuche Kot und Urin gesammelt für einen eventuellen Ausscheidungsnachweis des Fluors im Vergleich zu der aufgenommenen Menge. Die letzte Verabreichung von Zahnpasta erfolgte 24 Stunden vor der Tötung (Alter 98 Tage). Es wurden die Femora gesammelt zur Fluorbestimmung.

Anordnungstabelle

Gruppe	Tagesdosis d. Z.-Pasta	Versuchsfutter modif.n. SHAW	Vitamin D Zusatz z.Versuchsfutter
I	Kontrolle	Futter immer vorhanden	physiol.Vit.D Dosen = 4 IE+
II	1 ml Zahnp. "Goldax L"	Futter immer vorhanden	physiol.Vit.D Dosen = 4 IE
III	1 ml Zahnp. "Goldax L"	nüchtern	physiol.Vit.D Dosen = 4 IE
IV	1 ml Zahnp. "Goldax L"	Futter immer vorhanden	höhere Vit. D. Dosen = 400 IE
V	2,5 ml Zahnp. "Goldax L"	Futter immer vorhanden	physiol. Vit.D. Dosen = 4 IE
VI	2,5 ml Zahnp. "Goldax L"	Futter immer vorhanden	höhere Vit. D Dosen = 400 IE

+IE = Internationale Einheiten

1 ml Z. Pasta = 3242 γ F.

2.) Die Methode zur Fluorbestimmung in Knochen

Die quantitative Bestimmung des Fluors wurde in zwei Arbeitsgängen gegliedert:

I. Vorbehandlung des Untersuchungsmaterials.
II. Colorimetische Fluorbestimmung.

I) Die Vorbehandlung des Untersuchungsmaterials bestand darin, das Fluor von Störionen abzutrennen, welche die vollständige Erfassung des Fluors beeinträchtigen.

Nach einer 6-stündigen Trockenveraschung im Muffelofen bei 600 ^{o} C (Flüchtigwerden der organischen Substanzen), wird das Fluor- Ion in Form von Fluorwasserstoff- bzw. Kieselfluorwasserstoffsäure durch Wasserdampfdestillation aus perchlorsaurer Lösung von Störionen abgetrennt. Die Destillationsapparatur besteht aus fluorfreiem Glas. Die Methode der Fluorisolierung beruht im Prinzip auf Arbeiten von WILLARD und WINTER und wird wie folgt durchgeführt:

Der Destillationskolben wird mit einer bestimmten Menge der veraschten, im Achatmörser zerkleinerten Substanz, 25 ml 53,6 %iger Perchlorsäure und einigen Körnchen Quarz beschickt. Die Bindung anderer Halogene erreicht man durch den Zusatz von Silberperchlorat zum Destillationsgemisch. Der Kolben wird auf 120 ^{o} C erhitzt und dann Wasserdampf eingeleitet. Die Destillationstemperatur wird bei 135 ^{o} C konstant gehalten. Das abtropfende Destillat wird in einer Vorlage aufgefangen, die verdünnte Natronlauge und Phenolphthalein als Indikator enthält. Durch weitere Alkalizugabe hält man das Destillat im Verlauf der Destillation alkalisch. Dem Destillat (2 x 50 ml) wird ein aliquoter Teil entnommen und colorimetrisch bestimmt.

II) Colorimetrische Fluorbestimmung

Von BELCHER, LEONHARD und WEST wurde ein positives spektralphotometrisches Fluorbestimmungsverfahren entwickelt. Es handelt sich um die Reaktion zwischen Fluorionen, Cer (III)-ionen und Alizarinkomplexen ein rotes Chelat; unter Einwirkung von Fluorionen entsteht daraus eine blaue, nicht näher untersuchte Komplexverbindung.

Zur Fluorbestimmung bringt man in dem 50 ml Meßkolben das Volumen des entnommenen Anteils mit Wasser auf 25 ml und fügt einige Tropfen 0,1 HCl zum farblosen Umschlag des Indikators hinzu. Nach Zugabe von 1 ml Pufferlösung pH4, 3, 5 ml Alizarinkomplexan-Lösung, 5 ml 0, 0005 mol Cer (III)-nitrat-Lösung und 10 ml Aceton wird mit Wasser auf 50 ml aufgefüllt. Die Reagenzzugabe erfolgt für jeden Meßkolben direkt nacheinander, und nach jeder Zugabe muß umgeschüttelt werden. Bis zur vollen Farbentwicklung läßt man die Meßkolben eine Stunde im Dunkeln stehen. Anschließend wird die Extinktion im Eppendorf-Photometer bei einer Wellenlänge von 578 mm in 40 mm Quarz-Küvetten gemessen. Als Bezugslösung dient Wasser. Auf Grund der Messung entnimmt man aus der Eichkurve den Gehalt der Vergleichslösung und berechnet den Fluorgehalt.

Die Methodik wurde empfohlen und nachgeprüft von Dipl. Chemiker H. Jenemann im wissenschaftlichen I aboratorium der Schott u. Gen. - Werke in Mainz.

3) Versuchsergebnisse

Diese Ergebnisse wurden bei jedem Tier durch vier einzelne Analysen nachgeprüft.

F-Konzentration im veraschten Femur in γ (Gamma)

Gruppe	Tier	F-Konzentration im Femur in γ (Gamma)	Gruppe	Tier	F-Konzentration in Femur in γ (Gamma)
I	1	28,5	II	1	384,8
"	2	26,5	"	4	406,8
"	3	32,5	"	5	374,8
"	4	26,0	"	6	372,0
"	5	26,5	"	7	384,8
"	6	27,5	"	8	406,0
"	7	29,5	"	9	376,3
"	8	30,3	"	10	347,3
"	9	33,0	"	11	388,8
"	10	25,8	"	12	396,3
"	11	28,5			
"	12	32,3			
III	1	301,5	IV	1	290,7
"	2	352,8	"	2	372,3
"	3	387,3	"	5	351,6
"	4	452,1	"	6	338,6
"	5	398,1	"	7	430,5
"	6	340,6	"	8	396,9
"	7	431,7	"	9	401,8
"	8	343,8	"	10	320,7
"	9	466,3	"	11	474,5
"	10	475,9	"	12	419,7
"	11	382,1			
"	12	362,4			

Gruppe	Tier	F-Konzentration im Femur in γ (Gamma)	Gruppe	Tier	F-Konzentration im Femur in γ (Gamma)
V	1	805,8	VI	1	582,2
"	2	665,0	"	3	519,7
"	3	606,8	"	4	510,5
"	4	831,9	"	5	557,4
"	6	663,5	"	6	724,8
"	7	997,3	"	7	747,5
"	8	954,2	"	8	943,7
"	9	939,9	"	9	963,9
"	10	807,1	"	11	728,0
"	11	924,2	"	12	770,9
"	12	761,6			

Durchschnittswert der Gruppe: I : 28,9 γ F
" " " " : II : 383,8 " F
" " " " : III : 391,0 " F
" " " " : IV : 379,7 " F
" " " " : V : 814,3 " F
" " " " : VI : 704,9 " F

Tabelle 5: F-Retention in Femora bei Osborne-Mendel-Ratten, die SnF_2 und NaF als Zahnpasta durch Schlundsonde bekommen haben

Gruppe	Zahl der Tiere	Tägl. Verabr. der Zahnpasta während 30 Tagen	F als SnF_2 und NaF	Endgewicht der Tiere in g	F-Konzentration im Femur in ppm
I	12	Kontrolle		261 ± 10,3	289
II	10	1 ml = 3242 γ	Physiol. Vit. D. Dosen=4IE	247 ± 11,9	3838
III	12	1 ml = 3242 "	Physiol. Vit. D. Dosen=4IE	231 ± 11,5	3910
IV	10	1 ml = 3242 "	hohe Vit. D. Dosen =400 IE	251 ± 17,0	3797
V	11	2,5 ml = 8104 "	Physiol. Vit. D. Dosen=4IE	249 ± 13,7	8143
VI	10	2,5 ml = 8104 "	hohe Vit. D. Dosen =400 IE	238 ± 17,6	7049

Die Paste enthielt 0,4 % SnF_2 und 0,4 % NaF = 2785 ppmF

IE = Internationale Einheiten

4) Makroskopische Veränderungen

Die ersten makroskopischen Veränderungen waren zwei Wochen nach Zufuhr von fluorhaltiger Zahnpasta mit Schlundsonde feststellbar, und zwar bei den Gruppen V und IV, d.h. den Gruppen, die 2,5 ml Zahnpasta = 8,104 mg Fluor pro Tag bekommen haben.

a) Mottled Enamel an den unteren Nagezähnen

Gruppe	Anzahl der Tiere
V	3 = 1 ♂ und 2 ♀
VI	6 = 4 ♂ und 2 ♀

b) Struppiges Fell

Gruppe	Anzahl der Tiere
V	2 = 2 ♂

c) Erhöhter Trinkwasserverbrauch bei Gruppe V und VI. Nach 4 Wochen Versuchsdauer zeigten sich Mottled Enamel der Nagezähne gleichzeitig bei allen Tieren der Gruppen V und VI.
Nach 6 Wochen (am Versuchsende) waren folgende Veränderungen feststellbar:

a) Mattkreidige Fleckung der Nagezähne (Mottled Enamel), viel stärker bei Gruppe V und VI als bei Gruppe II, III und IV.

b) Stärkere Abrasion der Nagezähne bei Gruppe II, III und IV, V und VI (etwa 2 - 3 mm stärker als bei der Kontrollgruppe).

c) Struppiges Fell.
Viel stärker bei Gruppe V und VI als bei den Gruppen II, III und IV.

d) Erhöhter Trinkwasserverbrauch.
Der Trinkwasserverbrauch war viel größer bei Gruppe V und VI als bei den Gruppen II, III und IV.

e) Geringfügige Hemmung der Fettanlagerung bei Gruppe II, III, IV, V und VI.

f) Geringfügige Hemmung des Wachstums bei Gruppe II, III, IV, V und VI

5) Vitamin D - Einfluß auf die Fluorresorption

Wie aus den Ergebnissen in Tabelle 5 ersichtlich,ist die Fluorkonzentration im Femur bei den Versuchsgruppen, die physiologische Vit. D-Dosen erhielten, etwas höher als bei den Gruppen mit höherer Vitamin D-Dosis. Ein Einfluß der höheren Vitamin D-Dosen zu Gunsten der Fluorresorption im Femur hat sich nicht gezeigt (s. Tab. 5).

6) Toxischer Einfluß von Fluoriden

Aus den makroskopischen und chemischen Untersuchungen über die Fluoraufnahme und ihre Wirkung auf die Versuchstiere wurde folgendes Bild ersichtlich:

a) Pigmentierung und "mottled Enamel" der Nagezähne
b) Abrasion der Nagezähne verstärkt
c) Struppiges Fell
d) Erhöhter Trinkwasserverbrauch
e) Geringfügige Hemmung der Fettanlagerung
f) Geringfügige Hemmung des Wachstums
g) Höhere Fluorkonzentration im Femur.

Nachdem die verwendeten Fluordosen viel höher liegen als die Grenzkonzentrationen für die Ratte, liegt zweifellos ein toxischer Einfluß auf den gesamten Stoffwechsel der Tiere vor; es wurde kein Exitus festgestellt.

7.) Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wird über die Fluoraufnahme aus der fluorhaltigen Zahnpasta "Goldax-L" bei weißen Ratten berichtet.

Diese Zahnpasta enthielt 0,4 % SnF_2 und 0,4 % NaF = 2785 ppm Fluor. In 1 ml Zahnpasta waren 3242 γ Fluor enthalten. Die Verabreichung erfolgte per Schlundsonde und zwar in zwei verschiedenen Mengen. Die Gruppen II, III und IV erhielten 3242 γ Fluor, die Gruppen V und VI 8104 γ Fluor pro Tag und Tier über 30 Tage (mit verschiedenen Vit. D-Dosen im Futter beigemischt). Es wurde die Fluorkonzentration im Femur geprüft. Die chemische Methode der Fluorbestimmung im Femur erfolgte nach dem Prinzip von WILLARD und WINTER.

Unsere Aufgabe war es, die Fluorretention im Femur festzustellen und die toxische Wirkung des Fluors auf die Versuchstiere zu beschreiben, unter Berüchsichtigung der heute zur Kariesprophylaxe empfohlenen fluorhaltigen Zahnpasten. Besonders im Hinblick auf die Vermeidung gesundheitlicher Schäden, vor allem bei Kindern, wo die Möglichkeit einer Überdosierung durch eine eventuelle chronische Aufnahme fluorhaltiger Zahnpasten per os beim Zähneputzen besteht.

Die verwendeten Fluordosen von 3242 γ F und 8104 γ F pro Tag führen zu einer vermehrten Fluorretention im Femur und zur Wachstumshemmung bei den Tieren. Die Fluorretention war von der verabreichten Menge der fluorhaltigen Zahnpasta abhängig.

Bei den Gruppen V und VI, die die höhere Fluordosis bekommen hatten, waren die Veränderungen schon nach kurzer Versuchsdauer deutlich und am Versuchsende in verstärktem Maße feststellbar. Die Gruppen II, III und IV zeigten die Veränderungen erst am Versuchsende.

Nach 2 Wochen Versuchsdauer zeigten die Gruppen V und VI folgende Veränderungen:

a) Mottled enamel an den unteren Nagezähnen,
b) struppiges Fell,
c) erhöhten Trinkwasserverbrauch.

Nach 4 Wochen:

Mottled enamel der Nagezähne bei allen Tieren der Gruppen V und VI.

Am Versuchsende zeigten alle Gruppen folgende Symptome:

a) Mattkreidige Verfärbung (Mottled enamel) der Nagezähne,
b) verstärkte Abrasion der Nagezähne,
c) struppiges Fell,
d) erhöhten Trinkwasserverbrauch,
e) geringfügige Hemmung der Fettanlagerung,
f) geringfügige Hemmung des Wachstums.

Gruppe II, III und IV erhielten die gleiche Zahnpastamenge per Schlundsonde. Der Fluorgehalt der Femora dieser Gruppen ist entsprechend. Deutlich wird der Unterschied zur Gruppe I, der Kontrollgruppe, der keine fluorhaltige Zahnpasta verabreicht wurde. Der Fluorgehalt in den Femora der Gruppen V und VI, deren Tiere die 2 1/2 fache Menge an Zahnpasta im Vergleich zu Gruppe II, III und IV erhielten, liegt wesentlich höher.

Bei Gruppe III wurde auf nüchternen Magen sondiert. Es zeigten sich jedoch keine nennbaren Unterschiede gegenüber den Gruppen II und IV hinsichtlich der Fluorspeicherung.

Es ist bekannt, daß Vitamin D als Prophylaxe der Rachitis bei Kleinkindern und Säuglingen besonders in den Wintermonaten gegeben wird als Wirkstoff für die Resorption von Calcium und Phosphat in den Knochen und Zähnen. Vitamin D erhöht ferner spezifisch die Citratkonzentration im Blut, Knochen und Harn, KUSCHINSKY, G. (1964). Infolge der obengenannten Effekte hätte man erwarten können, daß auch bei Resorption von Fluor durch höhere Vitamin D-Dosen eine Kumulation eingetreten wäre, was unter keinen Umständen günstig wäre. Aus dem Grunde war auch im Sinne unseres Versuches zu prüfen, ob durch höhere Vitamin D-Dosen bei gleichzeitiger Aufnahme von Fluor, eine unerwünschte chronische Fluor-Intoxikation eintreten würde. Ähnliche Bedingungen könnten bei Kindern vorliegen, denen täglich Vitamin D-Dosen gegen Rachitis gegeben werden und die gleichzeitig fluorhaltige Zahnpasten beim Zähneputzen verschlucken, oder gar essen.

Die Ergebnisse des Tierversuchs waren folgende:

Gruppe IV und VI, die im Vergleich zu den anderen Gruppen eine höhere (hundertfach) Vitamin D-Dosis im Futter erhielten, zeigten keine höhere , eher eine geringere Fluorretention im Femur.

Die Untersuchungsergebnisse der Fluorretention im Femur lagen eindeutig, wie nach den in der Literatur niedergelegten Erfahrungen zu erwarten war; die Zahlenergebnisse überschnitten sich nicht, und da diese Ergebnisse durchaus parallel dem Auftreten von Mottled

enamel und der verstärkten Abrasion der Schneidezähne verliefen, konnte von einer statistischen Sicherung der Ergebnisse mit Hilfe der sonst üblichen Testverfahren abgesehen werden.

VI. Zusammenfassung

Im literarischen Teil der Arbeit wurde auf die früheren Veröffentlichungen über die lokale Applikation von Fluoriden (insbesondere Touchierungen mit fluorhaltigen I ösungen und fluoridierte Zahnpasten) eingegangen. Es konnte anhand der zitierten Arbeiten gezeigt werden, daß mit diesen lokalen Applikationsformen eindeutig eine karieshemmende Wirkung zu erzielen war. Insbesondere zeigten die Aminfluoride sowohl in Tierexperimenten wie auch bei klinischer Testung die stärkste kariesprophylaktische Wirkung. Von den bisher angewandten inneren Applikationsformen (Trinkwasserfluoridierung, Milchfluoridierung, Kochsalzfluoridierung, Fluortablettenmedikation) scheint aufgrund der oben angeführten zahlreichen veröffentlichten Untersuchungen besonders der Trinkwasserfluoridierung größte Bedeutung zuzukommen.

Als Schlußfolgerung wäre die Auffassung vertretbar, daß die Anwendung fluoridierter Zahnpasten, die Fluor in reagibler Form in Konzentrationen um 1000 ppm enthalten, durch häufigen Gebrauch den Schmelz wirksamer mit Fluor anreichern können und dadurch eine bessere karieshemmende Wirkung haben als lokale Applikationen und Fluorlösungen in größeren Zeitabständen. Den bis heute nachgewiesenen Erfolgen der exogenen Fluorprophylaxe durch Verwendung fluoridierter Zahnpasten kommt also erhöhte Bedeutung zu.

Ferner wurden der Wirkungsmechanismus des Fluors, die Fluorresorption , die gefleckten Zähne (Mottled enamel), Fluor und Knochen und die Fluorausscheidung erörtert. Die Fragen der Toxizität, die besonders in Hinsicht auf langzeitige, prophylaktische Fluorverabreichungen von Bedeutung sind, wurden diskutiert. Auf akute, lokale und chronische Fluorschäden, sowohl im Tierversuch als auch in

klinischen Beobachtungen wurde eingegangen.

Bei den hier vorliegenden eigenen Untersuchungen sollte geklärt werden, ob und in welchem Maße es bei Anwendung von Fluoriden zur Speicherung im Femur der Ratte nach Verabreichung fluorhaltiger Zahnpasta durch die Schlundsonde kommt. Weiterhin war festzustellen, inwiefern Vit. D-Zufuhr in physiologischen und höheren Dosen die Resorption und Ausscheidung von Fluor beeinflussen kann. Ferner sollte untersucht werden, ob lokale Schäden an den Schneidezähnen (Mottled enamel) bei der Verabreichung fluoridierter Zahnpasta durch Schlundsonde zu beobachten ist. Es wurden hierzu Osborne-Mendel-Ratten verwandt, welche bei Versuchsbeginn 115 bis 129 g wogen.

Die eigenen Untersuchungen und ihre Methodik wurden aufgrund bisheriger Erfahrung aufgebaut und die chemischen Analysen in dem chemischen Laboratorium der Zahn-, Mund- und Kieferklinik durchgeführt. Die Fluorbestimmung im Femur erfolgte nach der Methode von WILLARD und WINTER.

In letzter Zeit haben die Reklame und Propagierung der fluoridierten Zahnpasten durch die Zahnpflegemittelindustrie in Presse, Rundfunk und Fernsehen und damit auch der Verbrauch der fluoridierten Zahnpasten tatsächlich zugenommen. Es ist daher von allgemeinem Interesse, zu ergründen, ob besonders bei Kleinkindern bei ständigem Gebrauch derartiger Zahnpasten an die Möglichkeit von Überdosierung und chronischer Intoxikation durch Fluoride gedacht werden muß. Es ist bekannt, daß Kleinkinder mitunter, wenn auch selten, Zahnpasta verschlucken oder gar essen.

Die Versuchsergebnisse wurden in tabellarischer Form zusammengestellt und diskutiert. Die verwendeten verschiedenen Fluordosen von 3242 γ F und 8104 γ F pro Tag führten, wie zu erwarten, zu einer vermehrten Fluorretention im Femur. Die Fluorretention ist von der verabreichten Menge der fluorhaltigen Zahnpasten abhängig, ebenso die makroskopischen Veränderungen der Tiere. Vit. D zeigte in Verabreichung von physiologischen Dosen keinen Einfluß auf die Fluorresorption des Knochens und auch in hundertfach höherer Konzentration war keine wesentliche Änderung der Fluorretention im Femur nachweisbar. Durch eine Vielzahl von Experimenten ist bisher der Nachweis einer Karieshemmwirkung von Fluor an Nagetieren gelungen. Aus diesen Versuchen wissen wir, daß eine Karieshemmung bei Ratten unter Hamstern erst bei einer mindestens zehnfachen Konzentration der bei Menschen üblichen Dosierung eintritt. Diese Verschiedenartigkeit der Fluorresorption ist bei verschiedenen Tierspezies zu bedenken, wenn wir vom Tierversuch auf menschliche Verhältnisse schließen wollen.

Trotz dieser Bedenken ist aufgrund dieser tierexperimentellen Ergebnisse der Schluß erlaubt, daß sehr wohl die Möglichkeit einer Intoxikation bei Dauergebrauch fluoridierter Zahnpasten bei Kleinkindern besteht, wenn diese Zahnpasten verschlucken oder gar essen. Es ist also Vorsicht bei Gebrauch fluoridierter Zahnpasten bei Kleinkindern anzuempfehlen.

An dieser Stelle möchte ich nicht versäumen, meinem verehrten Lehrer, Herrn Professor Dr.Dr. M. Herrmann, für die freundliche Überlassung des Themas und seine wertvolle Anregungen meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Ebenfalls gilt mein Dank Herrn Professor Dr.Dr. P. Riethe für seine liebenswürdige wissenschaftliche Unterstützung.

Ich möchte nicht vergessen, Fräulein Armbruster für die Hilfe der technischen Durchführung des Versuches zu danken, gleichzeitig meinen herzlichsten Dank für Fräulein Steffel, die mir die chemischen Untersuchungen anfertigte.

Dem Blendax-Werk Mainz, vertreten durch Herrn Dr. Rau, sei an dieser Stelle gleichfalls gedankt für die freundliche Überlassung des Versuchspräparates.

Nicht zuletzt danke ich Herrn Dipl.-Chemiker H. Jenemann, der Firma Schott und Gen., Mainz, für die Nachprüfung der Fluorbestimmungsmethode.

VII. Literaturangaben:

ADLER, P.	Die Beziehungen zwischen Zahnkaries und Fluoriden. Ambr. Barth, Leipzig 1950
AFFOLTER, A.	Kritische Betrachtungen über die Kariesprophylaxe mit Fluor. Med. Diss. Düsseldorf 1961
ARMSTRONG, W.D. u. BREKHUS, P.J.	Possible Relationship Between the Fluorine Content of Enamel and Resistance of Dental Caries. J. Dent. Res. 17, 393 (1938)
ARNOLD, F.A. jr.	Grand Rapids Fluoridation Study-Result to the 11 th Year of Fluoridation. Amer. J. Publ. Health 47, 539 (1957)
ARNOLD, F.A. jr.	in: Le fluor et la protection des dents. WHO 7, 4 (1957)
BERZELIUS, J.	Neues Allgemeines Journal der Chemie 6 Bd. Leipzig 1803-1806, Bd. 6, 1806, S. 590
BIBBY, B.G.	The Effect of Sodium Fluoride Applikation on Dental Caries. J. Dent. Res. 22, 207 (1930)
BIBBY, B.G.	Preliminary Report Use of Sodium Fluoride of Caries Prophylaxe J. Dent. Res. 21, 314 (1942)
BIBBY, B.G.	A New Approach to Caries Prophylaxsis. A Preliminary Report on the Use of Fluoride Application. Tuft Dent. Outlook 15, 4 (1942)

BIBBY, B.G.	Use of Fluoride in Prevention of Dental Caries. J. Amer. Dent. Ass. 34, 26 (1947)
BIBBY, B.G., WELLOCK, W.D., ROBERTS, F., WILKINS, E., KHENKENBERG, E. und DAVENPORT, R.	Effectiveness of Various Topical Procedures Using Sodium Fluoride and Kindred Agents. J. Dent. Res. 27, 724 (1948)
BÜTTNER, W., SCHÜLKE, S., SOYKA, S.	Toxicity of Fluorine-Containing Dentifrices, in: Caries Symposium Zürich. Berne/Stuttgart 1961, S. 95
BLACK, G.V.	Mottled Teeth. Dent. Cosmos 58, 126 (1916)
CHEYNE, V.D.	Human Dental Caries and Topically Applied Fluorine. J. Amer. Dent. Ass. 29, 804 (1942)
CIGRAND	zit. n. ARNOLD, F.A. 1957
COX, G.J.	Experimental Dental Caries. Fluorine and it's Relation to Dental Caries. J. Dent. Res. 18, 481 (1949)
CHURCHILL, H.V.	Occurence of Fluorides in Some Waters of the United States. J. Amer. Water Ass. 23, 1399 (1931)
COX, G.J. und HODGE, H.C.	The Toxicity of Fluorides in Relation to Their Use in Dentistry J. Amer. Dent. Ass. 40, 440 (1950)

DAY, C.D.H. — Chronic Endemic Fluorosis in Northern India. Brit. Dent. J. 68, 409 (1940)

DEAN, H.T. — Distribution of Mottled Enamel in the United States. Publ. Health Rep., Wash., 48, 703 (1933)

DEAN, H.T. — zit. n. HÜRNY, Th. 1963

DEAN, H.T. und ARNOLD, F.A. — Dental Research and the National Institute on Health. I. Intramural Research. J. Amer. Dent. Ass. 38, 15 (1949)

DRUM, W. — Die wissenschaftlichen Grundlagen der Zahnschutzhärtung. Berlinische Verlagsanstalt, Berlin 1949

EICHLER, O. u. APPEL, I. — Über fluorhaltige Zahnpasta. Dtsch. zahnärztl. Z. 12, 702 (1952)

ELS/THOMAS — Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 31, 824 (1934)
zit. n. SCHMIDT, H.J. 1951

ERAUSQUIN, R. — in: Rev. Odont. Buenos-Aires, Nr. 6 (1934)
zit. n. SCHMIDT, H.J. 1951

ERHARDT, — Kali fluoratum zur Erhaltung der Zähne. Memorabilien Heilbronn 19, 359 (1874)

ERICSSON, Y. — The State of Fluorine in Milk and its Absorption and Retention when Administered in Milk. Investigations with Radioactive Fluorine. Acta Odont. Scand. 18, 51 (1958)

ERICSSON, Y. u. ULLBERG, S. — Autoradiographic Investigations of the Distribution of F 18 in Mice and Rats. Acta Odont. Scand. 18, 363 (1958)

EULER, H. — Fluorschädigungen des Zahnsystems. Dtsch. Zahn-, Mund- und Kiefernk. 1, 25 (1942)

FICINIUS, — zit. n. AFFOLTER, A. 1961

FREMY — zit. n. ARNOLD, F.A. 1957

FROST, K. — Einfluß fluorhaltiger Zahnpasten auf die Kariesentwicklung beim Erwachsenen. Med. Diss. Mainz (1965)

GALAGAN, D.J. u. KNUTSON, J.W. — The Effect of Topically Applied Fluorides on Dental Caries Experience. Publ. Health Rep. 41, 1477 (1948); 62, 1947 (1948); 63, 1215 (1948).

GOLDENBERG, G. — r. Soc. Biol. 95, 1169 (1926), zit. n. SCHMIDT, H.J. (1951)

GRICHTON-BROWN, J. — zit. n. ARNOLD, F.A. jr. (1957)

HARNDT, E. — Die Ernährung, 10, 265 (1939)

HAUCK/ STEENBOCK/ PARSONS — Amer. J. Physiol. 103, 489 (1933) zit. n. SCHMIDT, H.J. (1951)

HELD, H.R. — Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung der lokalen Fluorapplikation auf dem Schmelz menschlicher Zähne. Schweiz. Mschr. Zahnhk. 58, 409 (1948)

HELD, H. R. — Der Durchtritt des Fluors durch die Placenta und sein Übertritt in die Milch. Schweiz. med. Wschr. 12, 297 (1052)

HELD, H. R. — Fluor-Medikation und Blutfluor. Schweiz. med. Wschr. 8, 251 (1954)

HELD, H. R. — Fluortablettenprophylaxe und ihre Dosierung. Schweiz. med. Wschr. 1, 11 (1955)

HERRMANN, M. — Die Zahnkariesprophylaxe unter besonderer Berücksichtigung des Fluors. Zahnärztl. Welt/Reform 3. 78-80 (1966)

HERRMANN, M. — Zahnkariesprophylaxe mit Fluor. Dtsch. zahnärztl. Z. 13, 601 (1966)

HERRMANN, M. u. ROZEIK, F. — Zur Toxizitätsfrage des Fluors. (Tierexperimentelle Studie) Dtsch. zahnärztl. Z. 4, 337 (1959)

HÜRNY, TH. — Die Rolle des Fluors in der Kariesprophylaxe. Zschr. Öster. Stomat. 60, 130 (1963)

HODGE, H. C. — Zit. N. AFFOLTER, A. (1961) Fluoride metabolism - its significance in water fluoridation. J. Amer. Dent. Ass. 52, 290 (1960)

INGENDAAY, J. M. — Fluor und Zähne. Dtsch. zahnärztl. Z. 3, 599 (1948)

JODLBAUER — Arch. exper. Pharm. Path. 164, 464 (1952) zit. n. SCHMIDT, H. J. (1951)

KNAPPWOST, A. — Grundlagen der Resistenztheorie der Karies mit einem Beitrag über die karieshemmende Wirkung peroraler Fluorgaben. Dtsch. zahnärztl. Z. 7, 670 (1952)

KÖNIG, K.G. — Möglichkeiten der Kariesprophylaxe beim Menschen und ihre Untersuchung im kurzfristigen Rattenexperiment. 44, 161 (1966)

KNUTSON, J.W. ARMSTRONG, D. u. FELDMANN, F.M. — The Effect of Topically Applied Sodium Fluoride on Dental Caries Experience. Publ. Health Rep. 58, 1701 (1943); 60, 1085 (1945) 61, 1683 (1946); 62, 425 (1947)

KÖNIG, K.G. — Pharmakologie und Toxikologie des Fluors in seiner kariesprophylaktischen Anwendung. Z. Präv.-Med. 8, 241 (1963)

KUSCHINSKY, G. u. LÜLLMANN, H. — Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie. G. Thieme Verl. Stuttgart. S. 206 (1964)

KÜHNS, — zit. n. DRUM, W. 1949

LARGENT, E.J. — Metabolism of Inorganic Fluoride, Fluoridation as a Public Health Measure Washington 1954, S. 48

LEATHERMANN, G.H. u. ELLIS, J. — Fluoridierungsmaßnahmen in der ganzen Welt (Stand 1963). Internat. dent. J. 14, 176 (1964)

LEIMGRUBER, CH. — in: Toxikologie des Fluors. Symposium Bern 1962, S. 109

LIGHT — zit. n. ZIEGLER, F. 1956

MARTHALER, T.M. — Toxicity Studies with Sodium Fluoride and Amine Fluorides, Helv. odont. Acta, 4, 33-39 und 50-58 (1960)

MARTHALER, T.M. — Toxic Effects in Diet of Sodium Fluoride and Amine Fluorides. Helv. odont. Acta, 6, 15-20 (1962)

McCIURE, F.J. — zit. n. SCHMIDT, H.J. 1951

McKAY, F.S. — An Investigation of Mottled Teeth. Dent. Cosmos 58, 477 (1916)

McKAY, F.S. — Mottled Enamel. The Presention of its Further Production Through a Change in the Water Supply at Oakley. J. Amer. Dent. Ass. 20, 1137 (1933)

MICHEL, — zit. n. ARNOLD, F.A. 1957

MILLER, F.B. — zit. n. ADLER, P. 1950

MORICCHINI, D. u. GAY-LUSSAC — Analisi dello smalto di un dente fossile di elefante e dei denti umani. Memorie die Matematica e di fisica della Societa Italiana delle Scienze. 10/II, 73 (1805). Mit Nachtrag: Correzione e Giunte. ibid 268

MOROZZO, C.L. — Sopra-i-denti fossili di un elefante trovato nelle vicianze di Roma. Memorie di Matematica e di Fisica dello Soc. Italiana delle Scianze. 10, 166 (1803)

REED, J. J.	Mottled Enamel; J. Amer. Dent. Ass. 19, 1985 (1932)
RIETHE, P. (1967)	Verschiedene Applikationsformen von Aminfluorid im Tierversuch, Dtsch. zahnärztl. Z., 23, 20 (1968)
RIETHE, P.	Die Anreicherung des Schmelzes von Oberkiefermolaren mit Fluoriden nach lokaler Applikation von Aminfluorid an Molaren des Unterkiefers bei Osborne-Mendel-Ratten. Dtsch. zahnärztl. Z., 23/1968 im Druck.
ROHOLM, K.	zit. n. SCHMIDT, H. J. (1951)
ROZEIK, F.	Über den Einfluß toxischer Fluordosen auf Zahnhartsubstanzen und Knochen. In: Toxikologie des Fluors Symposium Bern (1962) S. 99
SCHMIDT, H. J.	Kariesprophylaxe durch Fluortherapie? Dr. A. Hütig Verlag, Heidelberg (1951)
SCHMIDT, H. J.	Fluorschrifttum 1-8, Stuttgart-Degerloch (1958)
SCHMIDT, H. J.	Die DZZ berichtet aus der Deutschen Jugendzahnpflege Dtsch. zahnärztl. Z. (1959)
SCHMIDT, H. J.	Weiteres zum Fluorproblem (11), (12) Dtsch. zahnärztl. Z. 12, S. 846, 14, S. 968 (1959)
SCHRÖDER, H. E.	in: Ber. Tag. Dtsch. Ges. Zahn-, Mund- und Kieferhk. 3 (1941)

SCHUCK, C.	Untersuchungen der relativen Giftigkeit von NaF in einer trockenen Diät, in Milch und in Wasser. Zbl. ges. Zahn-, Mund- und Kieferhk. 6, 412 (1941)
SCHULZ, E.	Arch. exp. Pharm. u. Path. 25, 326 (1889) zit. n. SCHMIDT, H. J. (1951)
SMITH, M.C.	Fluorine toxicosis - a public health problem. Amer. J. Publ. Health 25, 969 (1935)
SMOLLICH, H.	Über den Einfluß fluorhaltiger Zahnpasta auf den Kariesbefall jugendlicher Personen. Med. Diss. Mainz (1964)
SOLLMANN/ SCHETTLER/ THAROLD	zit. n. SCHMIDT (1951)
THOLUCK	Deutscher Ausschuß für Jugendzahnpflege. Zahnärztl. Mitt. 57. H. 21. S. 1061 (1967)
THOLUCK	Deutscher Ausschuß für Jugendzahnpflege. Zahnärztl. Mitt. 57. H. 19. S. 954 (1967)
UEHLINGER, E.	Fluor und Skelett, in TOXIKOLOGIE des Fluors, Symposium Bern (1962) S. 77-79
WALLACE-DURBIN, F.	The Metabolism of Fluorine in the Rat Using F 18 as a Tracer. J. Dent. Res. 33, 789 (1954)

WANNENMACHER, E. in: Lehrbuch der klinischen Zahnheilkunde, 3. Aufl. Bd. 2, S. 530 (1963) HOFER, O., REICHENBACH, E., SPRETER von KREUDENSTEIN, Th. und WANNENMACHER, E.

WESPI, H. Fluor-Vollsalz zur Kropf- und Kariesbekämpfung. Basel (1956) S. 447

WILL/ FRESENIUS zit. n. ARNOLD, F.A. (1957)

ZIEGLER, F. Kariesprophylaxe durch Fluoridierung der Milch. Schweiz. med. Wschr. 83, 723 (1953)

ZIEGLER, F. Über die Milchfluoridierung. Bull. Schweiz. Akad. med. Wiss. 12, 466 (1956)

ZIEGLER, F. Untersuchungen über die Fluoridierung der Milch zur Kariesprophylaxe. Mitt. Naturwiss. Ges. Winterthur, Sep. H. 28 (1956)

VIII. Lebenslauf

Am 23. August 1923 wurde ich, Philippe Hristev, als Sohn des Landwirts Andrei Hristev und seiner Ehefrau Mariika, geb. Georgiev, in Bisser, Kreis Harmanli, Bulgarien, geboren.

Meine Schulausbildung erhielt ich an der Volksschule in Bisser, Bulgarien. Im Jahre 1938 kam ich an das Realgymnasium "Neophi - Rilski" in Harmanli. Dort legte ich am 9. Mai 1943 meine Reifeprüfung ab.

Im Wintersemester 1958 Beginn des Studiums der Zahnmedizin an der Johannes Gutenberg Universität zu Mainz. Im Wintersemester 1960/61 immatrikulierte ich mich an der Universität Heidelberg. Nach einem Semester wechselte ich meinen Hochschulort wieder und setzte mein Studium an der Universität Mainz fort, wo ich am 31. Oktober 1961 das zahnmedizinische Physikum mit Erfolg ablegte. Nach sechs klinischen Semestern erhielt ich nach bestandenem zahnärztlichen Staatsexamen am 3. Mai 1965 die Approbation als Zahnarzt.

Von Juli 1965 bis Oktober 1965 arbeitete ich als Volontär-Assistent halbtägig in der konservierenden Abteilung und halbtägig in den wissenschaftlichen Laboratorien der Universitäts-Zahnklinik in Mainz.

Zur Zeit bin ich als Pflichtassistent in einer Privatpraxis tätig. Verheiratet bin ich seit dem 16. Dezember 1960 mit Helga geb. Ackermann. Am 8. Oktober 1965 wurde uns eine Tochter - Andrea - geboren.

Die deutsche Staatsangehörigkeit erhielt ich auf Antrag am 6. Januar 1967.

VERVIELFÄLTIGUNG
E. Schmitt u. M. Meyer
Würzburg
Moltkestraße 10
Tel. 591374

VERVIELFÄLTIGUNG
E. Schmitt u. M. Meyer
Würzburg
Moltkestraße 10
Tel. 591374